UNIVERSITE PARIS V RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

105

Année 1975 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Alain, Louis, Auguste LAURENT
Né le 1er Septembre 1943 à Gélos (64)

Présentée et soutenue publiquement le

L'AMYLOIDOSE SENILE PLURILOCALISEE A PROPOS DE 22 OBSERVATIONS ANATOMO CLINIQUES A PREDOMINANCE MYOCARDIQUE.

Président de Thèse : Monsieur C. BÉTOURNÉ (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS - 6e
1975

UNIVERSITE PARIS V RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

Année 1975 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Alain, Louis, Auguste LAURENT
Né le 1er Septembre 1943 à Gélos (64)

Présentée et soutenue publiquement le

L'AMYLOIDOSE SENILE PLURILOCALISEE A PROPOS DE 22 OBSERVATIONS ANATOMO CLINIQUES A PREDOMINANCE MYOCARDIQUE.

Président de Thèse : Monsieur C. BÉTOURNÉ (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS - 6e
1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma Femme

dont la contribution dans l'élaboration
de ce travail a été exemplaire

A ma Fille

A mon Fils

A ma Mère

Avec toute mon affection

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur CLAUDE BETOURNE

Médecin des Hôpitaux,

Chef du Service de Médecine Interne de
l'Hôpital Ambroise Paré,

Doyen de la Faculté de Médecine Paris-Ouest

Qui a accepté de présider cette thèse,
avec toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATT

Médecin des Hôpitaux
Chef du service de cardiologie de
l'Hôpital Emile Roux,

Directeur de l'INSERM

Qui m'a proposé ce sujet de thèse
et m'a guidé tout au long de ce travail.

En le remerciant de m'avoir accepté
dans son service.

Avec toute ma reconnaissance.

Au Docteur Max DURAND

Anatomo-Pathologiste de l'Hôpital
Emile ROUX,

sans le concours duquel ce travail
n'aurait pu voir le jour,

En le remerciant de sa participation
dans ce travail et de sa très haute
compétence.

Avec toute ma sympathie

Au Docteur Guy BERJAL

Anatomo-Pathologiste de l'Hôpital
Emile ROUX

qui a très largement contribué à
l'élaboration de ce travail.

Avec toute ma reconnaissance.

A Messieurs les Docteurs

CHRISTIAN AVIGNON

JACQUES BENARD

CLAUDE DUBOIS

JACQUES MAZEYRAT

Qui m'ont fait connaître, grâce à
la rare qualité de leur enseignement,
le vrai visage de la Médecine Générale

Avec toute ma sympathie

Aux Chefs de service qui ont bien voulu
m'accueillir au cours de mes stages hospitaliers :

Professeur Y. BOUVRAIN
Professeur R. FAUVERT
Docteur G. GUIOT
Professeur J.L. LORTAT-JACOB
Professeur MOLINIER
Docteur A. MOUCHET
Professeur P. PADOVANI
Professeur R. TRICOT

A ceux qui ont contribué à parfaire
mes connaissances cliniques :

Professeur M. APPELBAUM

Professeur M. GUIVARC'H

Professeur R. GOURGON

Docteur S. TEBOUL

Professeur P.E. VALERE

L'AMYLOIDOSE SENILE PLURILOCALISEE.

A PROPOS DE 22 OBSERVATIONS ANATOMO-CLINIQUES

A PREDOMINANCE MYOCARDIQUE

-:-

TABLE DES MATIERES

PAGES

INTRODUCTION 15

La substance amyloïde 17

A. Rappel des grandes lignes de l'historique 17
B. Définition 18
C. Aspects topographiques de la substance amyloïde 19
D. Composition de la substance amyloïde 20
- une fraction constante 20
- une fraction variable 20
E. Aspect macroscopique de la substance amyloïde 21
F. Aspects histologiques des dépôts amyloïdes sur les colorations usuelles 21
G. Réactions tinctoriales propres à l'amyloïde 23
1. Réaction à l'iode 23
2. Réaction métachromatique 23
3. Réaction au rouge Congo 24
4. Fluorescence avec la Thioflavine T 25
5. Fluorescence avec la thioflavine S 25
6. Autres réactions 26
H. Aspect ultrastructural 26
1. Description 26
2. Relation avec les cellules 27
3. Structure fine de filaments 28
I. Aspects expérimentaux de la substance amyloïde 29
I. Formation expérimentale de la substance amyloïde 29
2. Amyloïdes spontanées chez les animaux âgés 30

J. Aspects étio-pathogéniques de la substance amyloïde ... 31
1. Hypothèse sans rapport avec un concept immunologique ... 32
2. Hypothèses en rapport avec un concept immunologique ... 34
K. Relations entre substance amyloïde et athérome ... 36

L'AMYLOIDOSE SENILE PLURILOCALISEE ... 37
A. Définition ... 37
B. Historique ... 38
1. Atteintes cardio-vasculaires ... 39
2. Atteintes pancréatiques ... 40
3. Atteintes cérébrales ... 41
a. Atteintes des vaisseaux cérébraux ... 41
b. Plaques séniles ... 42
c. Dégénérescence neuro-fibrillaire ... 42
4. Atteintes des vésicules séminales ... 42
5. Autres atteintes ... 43
C. Anatomie pathologique ... 43
1. Atteinte cardiaque ... 46
a. Macroscopiquement ... 46
b. Répartition microscopique des dépôts amyloïdes ... 46
2. Atteinte pancréatique ... 48
3. Atteintes cérébrales ... 48
a. Atteinte vasculaire cérébrale ... 48
b. Les plaques séniles ... 48
c. La dégénérescence neuro-fibrillaire ... 49
4. Autres atteintes amyloïdes chez le sujet âgé ... 50

D. Physio-pathologie 51
E. Clinique 54
1. Etude clinique de l'amyloïde sénile sur le plan cardio-vasculaire 55
2. Etude radiologique du coeur dans l'amyloïdose sénile 56
3. Etude électro-cardiographique dans l'amyloïdose sénile 57
F. Examens complémentaires 59
1. Signes hémodynamiques 59
2. Données biologiques 61
G. Evolution 66
H. Diagnostic 67
1. Diagnostic positif 67
2. Diagnostic différentiel 68
I. Traitement 69

ETUDE DES CAS CLINIQUES ET ANATOMIQUES REUNIS AU CENTRE HOSPITALIER EMILE ROUX 72

A. Observations cliniques 75
1. Cliniquement 75
2. Sur le plan ECG 77
3. Examens complémentaires 78
B. Observations Anatomo-Pathologiques 82
1. Observations macroscopiques 84
2. Observations microscopiques 87

3. Relations atteinte coronaire - Amyloïdose - Sclérose myocardique 90

C. Confrontations Anatomo-cliniques 91

CONCLUSIONS 100

I N T R O D U C T I O N

L'amyloïdose sénile entre dans le cadre des amyloïdoses primitives.

C'est une affection survenant chez des sujets âgés (cet âge de survenue étant très difficile à apprécier ; très variable selon les auteurs, il semble qu'en moyenne il s'agisse de sujets de plus de soixante ans). Elle est d'autant plus fréquente que les sujets sont plus âgés. Cette affection est d'un diagnostic encore extrêmement difficile. Elle est très grave puisque inexorablement mortelle dans des délais variables.

Son entité anatomo-clinique ne fait à l'heure actuelle plus de doute. Par contre, son étio-pathogénie reste encore très controversée. Il semble cependant que les théories immunologiques de Letterer et Glenner rencontrent de plus en plus de partisans. Ces théories pourraient être la porte ouverte à une action thérapeutique bien dirigée et efficace dans un avenir encore imprécis.

Nous divisons ce travail en trois parties :

1. dans la première partie, nous exposerons les données acquises concernant la substance amyloïde.

2. dans la seconde partie, nous envisagerons les aspects physio-cliniques de l'amyloïdose sénile qui, à la lumière de découvertes récentes, paraît être sur le plan nosologique, après les remarquables travaux de Schwartz et coll. et Wright et coll., une maladie cérébro-cardio-pancréatique.

3. Dans la troisième partie, nous exposerons l'ensemble des observations anatomo-cliniques que nous avons recueillies au CHER en neuf années d'autopsies systématiques.

Enfin, nous tirerons de ces trois parties des conclusions qui tenteront peut-être d'éclairer un chapitre encore imprécis de la gériatrie : celui de l'amyloïdose "sénile" plurilocalisée.

I. LA SUBSTANCE AMYLOIDE

A. RAPPEL DES GRANDES LIGNES DE L'HISTORIQUE

En 1813, PORTAL décrit l'état "cireux" ou "lardacé" de certains organes.

La première description approfondie de cette "maladie lardacée" est due à ROKITANSKI en 1842 (97)

C'est en fait VIRCHOW en 1855 (125) qui découvre que cet état est dû à la présence d'une substance particulière dont les réactions tinctoriales macroscopiques sont proches de celles de l'amidon, d'où le terme de substance amyloïde, qui est plus de cent ans après encore usité. Ce terme est inexact, la substance amyloïde étant d'une nature beaucoup plus complexe que celle de l'amidon.

En effet, à la fin du siècle dernier, ODDI en 1894 (84) et KRAWKOW en 1898 (66) reconnaissent grâce à des études chimiques minutieuses la présence dans cette substance d'une fraction glucidique, de groupements sulfatés et de constituants protéïques. La nature glycoprotéique de la substance amyloïde est définitivement reconnue à la suite des travaux d'EPPINGER en 1925 (29) et de HASS et COLL. en 1940-1942 (45) (46)

Le fait qu'il s'agit d'un complexe protéïnes - glycoprotéïnes n'est plus actuellement mis en doute par personne, même si bien des points concernant la composition exacte de la substance amyloïde restent encore inconnus ou discutés.

Sur le plan histochimique, trois dates sont à retenir :

- en 1875, CORNIL (25) découvre la métachromasie de la substance amyloïde par le violet de méthyle - aniline.
- en 1922, BENNHOLD (5) découvre sa colorabilité par le rouge Congo.
- enfin, en 1959, VASSAR et CULLING (124) découvrent ses priorités fluorescentes après traitement par la thioflarine T.

Ici encore, certains points de la structure de la substance restent inconnus ou discutés. Le caractère fondamental fibrillaire de cette substance a été suspecté en microscopie photonique en utilisant certains artifices (lumière incidente, contraste de phase). En fait, il aura fallu attendre l'avènement de la microscopie électronique pour confirmer cette structure fibrillaire fondamentale. Celle-ci a été étudiée par de nombreux auteurs (35) tant sur les amyloïdoses expérimentales qu'humaines. Nous retiendrons deux séries de travaux qui traitent des détails de l'ultrastructure.

- SHIRAHMA et COHEN en 1965 (110) et 1967(109)
- encore plus récemment : GLENNER ET COLL. en 1968 (40)

B. DEFINITION

La substance amyloïde est un matériel extra-cellulaire pathologique, solide, élastique et translucide. Elle est insoluble dans l'eau et résiste aux ensymes protéolytiques. Optiquement homogène et acidophile, elle est reconnaissable à des affinités tinctoriales particulières.

Il convient de souligner l'unicité fondamentale de cette substance qui présente un ensemble de caractères vraiment très particuliers, quelles que soient les circonstances étiologiques, l'importance et la localisation des dépôts et le cadre anatomo-

clinique dans lequel nous l'observons (26). Cette particularité est encore discutée par certains auteurs (1). Cependant, nous décrirons la substance amyloïde indépendamment de sa place dans la maladie cérébro-cardio-pancréatique.

C. ASPECTS TOPOGRAPHIQUES DE LA SUBSTANCE AMYLOÏDE

Certains travaux ont tenté de préciser la topographie des dépôts anormaux au début de la maladie, particulièrement leurs rapports avec la trame fibrillaire du tissu conjonctif. C'est ainsi que l'on a pu proposer sur la base d'observations minutieuses en microscopie photonique la distinction entre deux types de maladies amyloïdes (47) :

- l'amyloïdose périréticulaire se disposant au niveau des basales et du lit capillaire ;
- l'amyloïdose péricollagène prédominant autour des fibres collagènes, dans l'adventice des vaisseaux, les muscles ou les nerfs.

Des corrélations ont pu être faites avec les données cliniques, la disposition périréticulaire étant surtout observée dans les amyloïdoses secondaires à prévalence hépato-spléno-rénale et la maladie périodique, la disposition péricollagène dans les amyloïdoses primitives neuro-cardio-digestives et celles accompagnant les syndromes lympho-plasmo-prolifératifs avec secrétion anormale d'immunoglobulines (myélome, macroglobulinémie).

En réalité, cette distinction paraît trop schématique ; en effet, les deux types de répartition peuvent s'associer chez le même malade et surtout ces observations n'ont aucune base ultrastructurale d'autant que la distinction entre réticuline et collagène parait discutable. Retenons simplement une certaine différence

dans la distribution topographique des dépôts amyloïdes en fonction des grands groupes étiologiques.

D. COMPOSITION DE LA SUBSTANCE AMYLOIDE

Bien des points concernant la composition exacte de la substance amyloïde sont encore inconnus. Les nombreux travaux biochimiques et histochimiques qui ont apporté au début la preuve de l'hétérogénéité de cette substance, ne sont pas tous concordants.

Cependant à l'heure actuelle, à la lumière de travaux physico-chimiques et immunologiques récents, il paraît possible de considérer la substance amyloïde comme constituée de deux éléments.

1. Une fraction constante qui est une glycoprotéïne fibreuse, surtout à composante polysaccharide acide. Cette fraction est, comme nous le reverrons, à la base des réactions tinctoriales propres de la substance amyloïde (35)

Elle est assimilable à des fragments polypeptidiques de chaines légères d'immuno-globulines monoclonales Kappa ou Lambda (39) (42)

2. Une fraction variable constituée par un certain nombre d'autres substances, notamment des protéines sériques adsorbées sur l'élément fibrillaire.

Certains constituants lipidiques découverts à l'histochimie paraissent totalement contingents (35)

Ces phénomènes rendent compte des incertitudes des analyses biochimiques rendues déjà difficiles par la forte insolubilité de la substance amyloïde (14).

E. ASPECT MACROSCOPIQUE DE LA SUBSTANCE AMYLOIDE

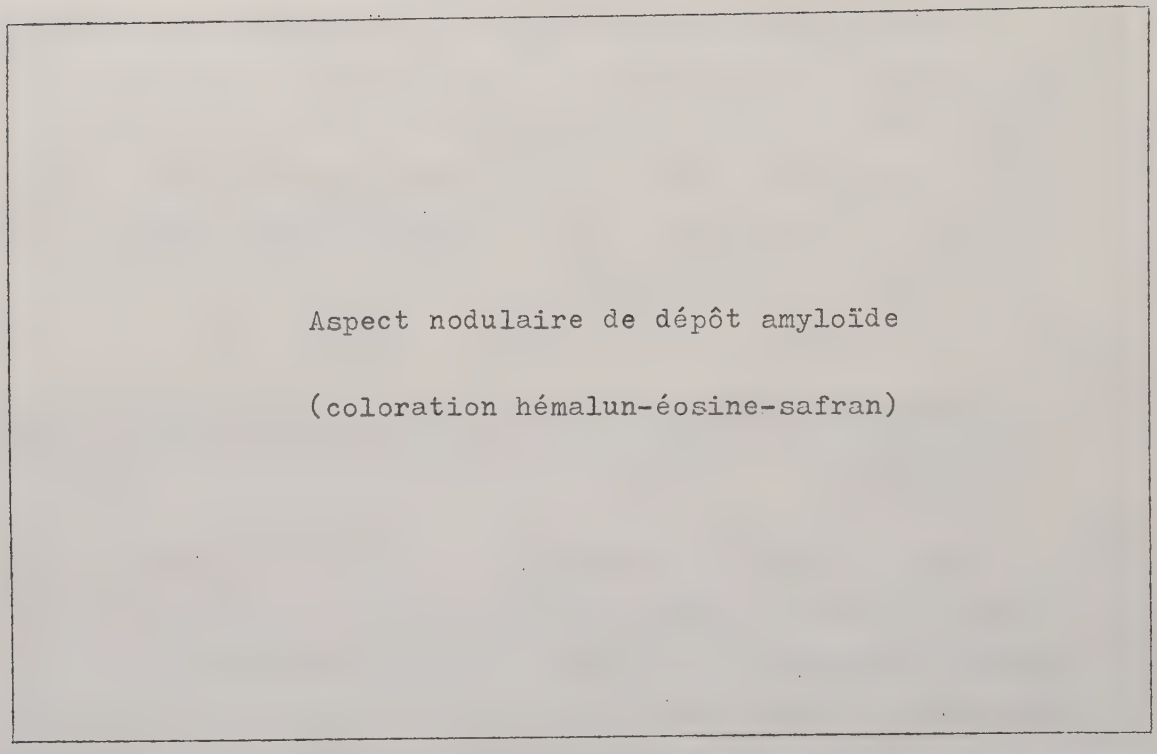
Macroscopiquement, la substance amyloïde apparaît généralement sous forme de dépôts lisses, brillants, cireux, d'aspect "lardacé" fermes plutôt que durs, collant d'une façon très particulière au couteau qui coupe l'organe atteint. Ainsi on peut parfois préjuger, plus particulièrement au niveau de certains organes comme le coeur, de la nature de ces dépôts (26).

F. ASPECTS HISTOLOGIQUES DES DEPOTS AMYLOIDES SUR LES COLORATIONS USUELLES.

Sur les coupes histologiques, la substance amyloïde se présente sous l'aspect de dépôts intercellulaires, homogènes, anhistes, prenant faiblement les colorants acides comme l'éosine ou l'érythrosine. Elle prend aussi les colorants d'aniline (bleu d'aniline, vert lumière) avec, sur les colorations trichromiques type Masson, un aspect hétérogène nuageux gris mauve. La picrofuchsine de Van Gieson colore cette substance en jaune kaki assez caractéristique et bien différente de la teinte rouge du collagène.

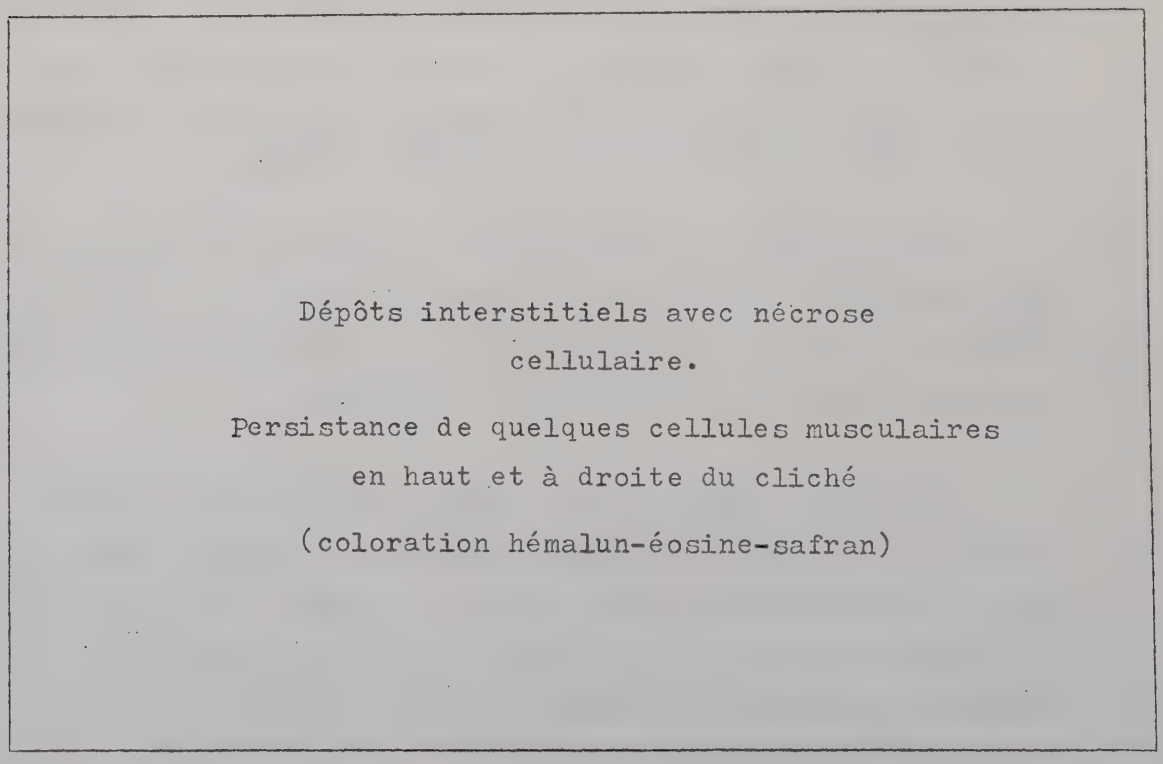
L'hématoxyline phosphotungstique de Mallory lui confère une teinte brique. Les méthodes usuelles d'imprégnation argentique ne colorent pas la substance amyloïde, mais révèlent la trame argirophile avec laquelle elle peut être en rapport.

Selon leur importance, ces dépôts se disposent en travées, nodules, ou plages plus ou moins étendues, refoulant ou englobant les cellules voisines, prenant souvent un aspect strié dans le sens d'attaque du rasoir, dû à la fermeté de la substance amyloïde. Les dépôts les plus abondants tendent à effacer complètement toute structure tissulaire reconnaissable.



Aspect nodulaire de dépôt amyloïde

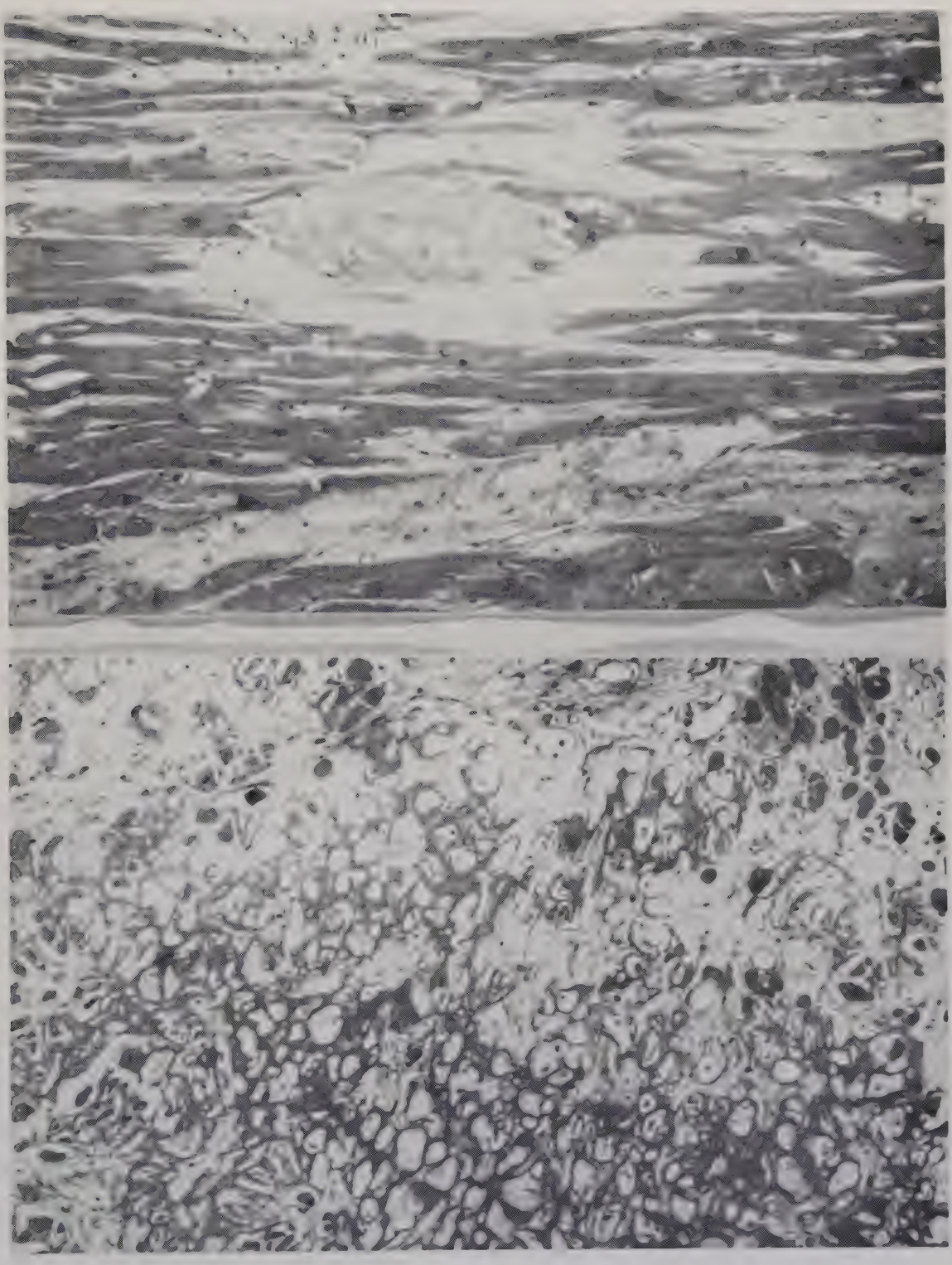
(coloration hémalun-éosine-safran)



Dépôts interstitiels avec nécrose cellulaire.

Persistance de quelques cellules musculaires en haut et à droite du cliché

(coloration hémalun-éosine-safran)



Habituellement inerte, la substance amyloïde ne s'accompagne pas de réaction inflammatoire. Rarement en effet, les dépôts amyloïdes peuvent donner lieu à une réaction plasmodiale, véritable granulome gigantocellulaire de résorption (amyloïdoses localisées pseudo-tumorales ou amyloïdoses des proliférations plasmocytaires).

G. REACTIONS TINCTORIALES PROPRES A L'AMYLOIDE

Les méthodes utilisées pour mettre en évidence les dépôts amyloïdes s'attachent essentiellement à caractériser la glycoprotéïne fibrillaire qui constitue l'élément constant (35)

1. réaction à l'iode

Les dépôts amyloïdes se colorent en brun acajou par l'iode. Cette composante iodaffine disparait après digestion par la pepsine. L'absence de spécificité de cette réaction l'a fait abandonner dans les études histochimiques. Elle garde toutefois une bonne valeur d'orientation à l'échelon macroscopique (réaction iodo-sulfurique de MECKEL).

2. Réaction métachromatique

La métachromasie au violet de Paris fait apparaître les dépôts amyloïdes en rouge violacé sur le fond bleu violet de la nuance fondamentale des tissus normaux. On lui préfère actuellement des colorants purifiés comme le méthylviolet 6B ou le violet cristal qui présentent une courbe d'absorption caractéristique en spectrographie et donnent une réaction moins empatée. Il est plus difficile d'obtenir une métachromasie avec les colorants thiaziniques comme le bleu de toluidine ou le bleu de méthylène.

Cette métachromasie est caractéristique des groupements acides ; elle serait due à des mucopolysaccharides acides. La spécificité de cette réaction est considérée comme assez bonne du moins en ce qui concerne les dépôts intratissulaires normaux, car certaines mucines épithéliales et le cartilage sont métachromatiques au violet de méthyle. Par contre, l'interprétation peut être délicate car la sensibilité est faible, laissant échapper les plus fins dépôts. Enfin, le résultat dépend de la fraction mucopolysaccharide acide et la réaction peut être négative notamment dans les amyloïdoses des myélomes où la composante acide peut manquer ou être masquée.

3. La réaction au Rouge Congo

Sur les coupes histologiques, le colorant acide, utilisé en milieu alcalin, confère à la substance amyloïde une teinte rouge groseille caractéristique. En réalité, cette affinité pour le rouge Congo n'est pas en elle même spécifique, ce colorant se fixant sur d'autres structures :

- normales : fibres élastiques, kératine, granulations des polynucléaires éosénophiles, collagène hyalin.
- ou pathologiques : surcharge tissulaire en polyvinylpyrolidone.

Par contre, le rouge Congo se fixe d'une façon très particulière sur les dépôts amyloïdes. Seul, en effet, le complexe amyloïde - rouge Congo présente en lumière polarisée une biréfringence verte caractéristique et un dichroïsme. Sous réserve d'éviter le piège de la biréfringence naturelle du collagène, la coloration par le rouge Congo examinée en polarisation apparait spécifique et suffisamment sensible pour révéler de fins dépôts passés inaperçus avec les réactions métachromatiques. Cette biréfringence

particulière serait liée à l'alignement en couches parallèles des molécules de colorant sur les fibrilles d'amyloïdes (35). Une réaction identique est obtenue dans les mêmes conditions avec la cellulose (95).

4. Fluorescence avec la thioflavine T. Acquisition capitale pour le pathologiste, sa spécificité n'est pas absolue, mais seule la substance amyloïde est capable de donner avec la thioflavine T en lumière ultra-violette une fluorescence brillante jaune.-vert aisément distinguée de l'autofluorescence des fibres élastiques, des granulations des éosinophiles, des pigments lipochromiques.

La colloïde, les corps amylacés de la prostate et du poumon, les mucines, présentent avec ce fluorochrome une faible fluorescence mais elle est bien différente par son aspect morphologique et sa topographie. Il en est de même pour le collagène hyalin. Cette affinité de la substance amyloïde pour la thioflavine T semble due aux groupements polysaccharidiques liés aux protéines fibrillaires. Enfin, la sensibilité de cette réaction lui permet de mettre en évidence de très fins dépôts, comme l'ont montré la plupart des auteurs (51), (83), (99).

5. Fluorescence avec la thioflavine S

La thioflavine S, utilisée principalement par SCHWARTZ (101) (103) (104) (105) (106) (107) mais aussi par d'autres auteurs (130) (63), paraît colorer la substance amyloïde de façon encore plus sélective que la thioflavine T. Cependant, sa spécificité n'a pas encore été clairement établie. La méthode de coloration par la thioflavine S paraît provoquer une fluorescence plus importante et ainsi une meilleure reconnaissance de la substance amyloïde.

6. Autres réactions.

Les autres réactions qui peuvent être utilisées ne présentent dans l'ensemble que peu de valeur de caractérisation.

La réaction de l'acide périodique SCHIFF (PAS) est positive avec une intensité variable traduisant la présence d'une fraction mucopolysaccharidique neutre.

D'autres réactions des polysaccharides acides peuvent être positives mais de façon inconstante (bleu Alcian, fer colloïdal). Parmi les réactions des protéines, la plus intéressante est celle du tryptophane dont la forte et constante positivité a été confirmée par tous les auteurs.

Les études immunohistochimiques ont montré la présence d'immunoglobulines et de complément dans les dépôts amyloïdes (7), mais ce test n'a guère de valeur diagnostique. La préparation d'anti-sérums spécifiques utilisables en pratique est encore à l'étude (55).

H. ASPECT ULTRASTRUCTURAL

La microscopie électronique a clairement révélé l'aspect fibrillaire de la substance amyloïde (22), et montré de plus que sa structure était univoque, qu'il s'agisse des amyloses humaines ou expérimentales (14) (26). Cet aspect représente le seul test de certitude du diagnostic d'amyloïdose.

I. Description

La substance amyloïde apparaît constituée de fibrilles, dispersées au hasard ou groupées en trousseaux, chaque fibrille étant faite de un ou plusieurs filaments de 100 Å d'épaisseur et dont la section est tubulaire.

Ces fibrilles plus ou moins flexueuses peuvent atteindre une longueur de plusieurs milliers d'angströms.

L'aspect et l'arrangement de ces filaments sont très évocateurs, et fort différents des autres substances extracellulaires (hyaline, fibrinoïde, etc...) ou bien du collagène dont la périodicité est caractéristique. C'est dire que la sensibilité du microscope électronique au plan diagnostique est bien supérieure à celle de la microscopie photonique.

Mentionnons enfin qu'aucune association entre l'amyloïde et les autres fibres inter-cellulaires n'a été observée, ce qui semble enlever quelque portée à la distinction entre amylose péririeticulaire et péri-collagène (14).

2. Relation avec les cellules.

Aux stades initiaux de l'amyloïde, les fibrilles siègent toujours à proximité immédiate d'éléments cellulaires ; assez souvent, des trousseaux de fibrilles s'insinuent dans les invaginations de la membrane plasmique de ces cellules (14). Plusieurs travaux signalent la possibilité d'une localisation intracellulaire de substance amyloïde (132). Mais les documents publiés, s'ils révèlent bien des structures filamenteuses intracellulaires, n'emportent pas la conviction car beaucoup de cellules normales et pathologiques possèdent des filaments intracytoplasmiques dont l'aspect est assez proche des filaments amyloïdes. Il est possible que l'amylose intra-cellulaire existe sous une forme amorphe, et qu'elle prenne une structure fibrillaire en passant dans le milieu extracellulaire. Signalons enfin que la phagocytose macrophagique de substance amyloïde, suggérée chez l'homme a été observée expérimentalement (111).

3. Structure fine des filaments

L'analyse des coupes tissulaires est insuffisante pour préciser la structure fine des filaments amyloïdes, en raison du pouvoir de résolution trop faible du microscope électronique dans ces conditions. Il faut s'adresser à des préparations purifiées d'amylose, et utiliser des colorations négatives. Les différentes équipes s'intéressant à ce problème, usant de techniques diverses de purification (sonication, digestion enzymatique, alcalinisation etc...) ont abouti à des conclusions parfois divergentes. En résumé, deux composants fibrillaires ont ainsi été décrits.

a. Le premier composant représente 90% des protéines de la substance amyloïde et correspondrait aux fibrilles observées sur les coupes. Il est constitué de filaments de 75 à 80 A de diamètre, et formé de plusieurs sous-unités : les proto-fibrilles, au nombre de 5 ou 6, et qui sont disposées parallèlement à l'axe du filament (22) (109). Chaque proto-fibrille, de 25 à 35 A d'épaisseur, serait formée par la répétition de sous-unités de I0 à 15 A de diamètre, enroulées en hélices, avec une périodicité de 35 à 50 A. (14). D'autres auteurs considèrent que chaque filament n'est formé que de 2 protofibrilles.

b. Le second composant qualifié de périodique (P - component) est constitué de bâtonnets résultant de l'empilement d'unités pentamériques de 40 A. d'épaisseur, de 100 A de diamètre, et ayant l'aspect d'un "beignet" ("doughnuts"). Ces formations, recueillies dans le surnageant, au cours de la purification, ne représentent que I0% de la substance amyloïde, et ne sont jamais observées sur les sections tissulaires. Ils correspondraient à une α-globuline.

I. ASPECTS EXPERIMENTAUX DE LA SUBSTANCE AMYLOÏDE

Pour tenter d'élucider les causes possibles de la formation de la substance amyloïde, de très nombreux travaux expérimentaux ont été faits. Distinguons immédiatement deux sortes de travaux :

- ceux qui ont conduit, par l'intermédiaire de méthodes diverses, à la production de substance amyloïde chez l'animal.
- ceux beaucoup plus intéressants pour nous, qui ont consisté en l'observation d'amyloïdoses spontanées chez des animaux âgés.

1. Formation expérimentale de la substance amyloïde

Les recherches dans ce sens ont été et sont encore très nombreuses mais elles sont loin d'être toutes concordantes. En effet, les techniques qui permettent d'obtenir une amyloïdose sont d'une multiplicité et d'une diversité considérables.

De très nombreuses substances peuvent être injectées à des animaux et entrainer ainsi la production de substance amyloïde. Nous citerons avant tout la caséine (43), (73), (16), (117), (119), (72). Mais aussi certaines protéines (56), le soufre colloïdal (73), le selenium colloïdal (73), l'or colloïdal (78), des sérums (56), des vaccins (27), voire des homo-greffes (73).

La souris a été l'animal de choix pour certaines expérimentations exhaustives, en particulier les rapports qu'il peut y avoir entre immunoglobulines et amyloïde. Chez la souris, l'administration répétée de caséine provoque une hyperglobulinémie avec amyloïdose. Chez des souris de type Balb/c, l'injection d'adjuvant de Freund entraîne l'apparition d'un myélome (94) tandis que l'association d'injections d'adjuvant et de bacilles typho-paratyphoidiques tués provoque une amyloïdose (116). L'injection répétée de petites quantités d'endotoxines provoque chez la souris une amyloïdose sans

modifications des immunoglobulines (3) tandis que de fortes doses d'endotoxines provoquent et une hypergamma-globulinémie et une amyloïdose (4). Nous connaissons depuis longtemps l'amyloïdose spontanée observée chez des chevaux destinés à la fabrication de sérums. Il ressort de presque toutes ces expérimentations qu'il s'agit d'une amyloïdose induite, à prédominance hépato-spléno rénale, qui se rapproche donc de l'amyloïdose secondaire observée chez l'homme. D'autre part, on pourrait suggérer que certaines cellules du système réticulo-endothélial, soumises à des stimulis répétés, pourraient entraîner la production d'amyloïdose et/ou d'hypergammaglobulinémie.

Enfin, il a été prouvé expérimentalement en particulier chez la souris que certains facteurs surajoutés peuvent accélérer la production de substance amyloïde : la malnutrition ou certaines avitaminoses expérimentales (43), (117), (74) (72) (91), l'administration répétée de certaines hormones (16), (117). De plus, certains facteurs génétiques ne sont pas à négliger toujours chez la souris (34). Chez certaines souches, une amyloïdose expérimentale a en effet été induite par la diète.

A côté de ces études in vivo, il faut signaler des études in vitro. Il a été possible de former des fibrilles amyloïdes - like par réaction enzymatique à partir d'extrait lysomomal de rein humain sur des chaînes légères Kappa ou Lambda d'immunoglobulines (30). Des cultures tissulaires ont continué in vitro à former de la substance amyloïde (23) (69).

2. Amyloïdoses spontanées chez des animaux âgés.

Des amyloïdoses spontanées ont été observées chez des animaux âgés : chiens, bétail, babouins, hamsters et souris. Cette observation est du reste classique chez ces deux derniers (93). Chez la souris, cette amyloïdose spontanée s'observe plus particulièrement

parmi les souches chez lesquelles il est possible d'induire la maladie expérimentalement (122). Schwartz (102) rapporte une étude très exhaustive chez certains animaux âgés. Chez les chiens, il existe des atteintes du cerveau, des coronaires, du myocarde, de l'endocarde, de l'aorte et des intestins. Chez les hamsters, on note surtout une atteinte rénale prédominante mais aussi une atteinte hépato-splénique. L'atteinte cardiaque est ici, massive, interstitielle et multifocale, moins souvent valvulaire. Chez les visons, l'atteinte est hépato spléno rénale. Chez les canards, les localisations sont identiques aux précédentes avec en plus atteinte surrénalienne, intestinale, aortique avec parfois des dépôts athéroscléreux surajoutés. Toutes ces lésions correspondraient parfaitement aux lésions humaines tant sur le plan macroscopique que microscopique. Pour Schwartz, un tel arsenal expérimental pourrait conduire à une étude plus approfondie dans le diagnostic, le traitement voire la prévention des amyloïdoses séniles humaines.

Les travaux récents de Jönsson chez le chien (60) ne sont pas tout à fait en accord avec les précédents. En effet, le chien présenterait une amyloïdose sénile essentiellement vasculaire en particulier coronaire avec très peu voire pas du tout de dépôts myocardiques intersticiels. L'atteinte vasculaire est rarement retrouvée ; de plus, on peut se demander dans quelle mesure il s'agit d'une substance amyloïde comparable à celle observée chez l'homme puisque Jönsson note une métachromasie très faible ou nulle avec le méthylviolet 6B ou le violet cristal. Notons, toutefois que cet aspect particulier de coloration peut être observé chez l'homme dans les amyloïdoses du myélome où la composante mucopolysaccharide acide de la substance amyloïde peut manquer ou être masquée. Malheureusement, les travaux de Jönsson ne comportent pas d'études cellulaires dyscrasiques et immunologiques. Enfin, il n'est pas certain chez le chien que la malnutrition puisse être un facteur favorisant de l'amyloïdose sénile contrairement à certaines souches de souris.

J. ASPECTS ETIOPATHOGENIQUES DE LA SUBSTANCE AMYLOIDE

Ce chapitre est sans aucun doute le moins clair et le plus controversé par les différents auteurs. En effet, ici les bases expérimentales ou d'observation sont exceptionnelles et font partie généralement d'un cadre très particulier de la maladie amyloïde. La très grande majorité des auteurs n'émet que des hypothèses qui sont encore loin d'être toutes concordantes. Nous distinguerons d'emblée un groupe formé d'hypothèses "anciennes" toujours d'actualité pour certains et un groupe d'hypothèses plus récentes fondées sur un concept immunologique qui tendent à avoir de plus en plus de partisans.

1. Hypothèses sans rapport avec un concept immunologique

Certains auteurs admettent que les cellules d'origine mésenchymateuse restent multi-potentielles avec la possibilité de proliférer, de se différencier et de former la substance amyloïde. C'est la théorie de la sécrétion in situ tentant d'expliquer l'apparition de dépôts amyloïdes dans des tissus comme les glomérules, les espaces péri-vasculaires, les muscles, les nerfs où les cellules réticulo-plasmocytaires sont rares. Ainsi pour STILLER et KATENKAMP (114) il existerait à la base un mauvais fonctionnement dû à l'âge de ces cellules mésenchymateuses qui formeraient des unités fibrillaires. Il y aurait polymérisation péricollagène des unités fibrillaires, et enfin remplacement des fibres collagènes par du dépôt amyloïde non systématisé avec conservation de la structure fibrillaire fondamentale. Il est à noter que ces travaux ont pour base une hypothèse de Letterer (71).

Les autres hypothèses peuvent expliquer les dépôts amyloïdes dans des tissus riches en cellules réticulo-plasmocytaires mais semblent difficilement acceptables en ce qui concerne les autres tissus. Pour GRAYZEL et Coll. (43), les premiers dépôts se feraient

à partir de cellules du système réticulo-endothélial, sans précision. Quant au mécanisme de ces dépôts. Des études en microscopie électronique ont précisé le voisinage intime des fibrilles amyloïdes avec les cellules plasmocytaires ou histiocytaires, ces cellules montrant des aspects évocateurs de sécrétion (14),(132). COHEN (21) confirme ce point de vue tant sur le plan microscopique qu'expérimental. D'autres auteurs suggèrent qu'aucune hypothèse n'est valable pour expliquer la pathogénie de la substance amyloïde en particulier dans les amyloïdoses séniles. Quant à Wright et coll. (130), ils considèrent que la substance amyloïde est un composant normal des tissus mésenchymateux et que l'apparition des dépôts n'est qu'une traduction de l'accumulation locale de cette substance normale.

Il ressort de ces travaux très peu de certitudes : la substance amyloïde est produite à partir de cellules (cellules réticulo-endothéliales (21) ou de fibroblastes (33). Il est en effet maintenant prouvé que l'on peut obtenir de la substance amyloïde à partir de cultures de tissus (23) (69) et il a été possible de transférer d'un animal à l'autre une amyloïdose par l'intermédiaire de l'administration de cellules ou de substrats cellulaires (126), (48) (128). On conçoit aisément que de telles conclusions soient à la limite des théories immunologiques sans que l'on puisse pour autant en apporter une preuve formelle.

A côté de cette théorie de la sécrétion in situ, il a été proposé le dépôt d'une substance circulante. L'hyperglobulinémie précédant l'amyloïdose, la baisse de cette hyperglobulinémie quand se développe l'amyloïde, la localisation volontiers sous endothéliale des dépôts était des arguments classiques généralement retenus en faveur de cette thèse. Ceci nous conduit, après les travaux de Glenner, à aborder les hypothèses en rapport avec un concept immunologique.

2. Hypothèses en rapport avec un concept immunologique.

Le facteur étiologique immunologique semble bien avoir de plus en plus de partisans. Il a du reste été soulevé par certains auteurs qui défendaient l'hypothèse de la sécrétion in situ (114), (12).

Beaucoup de faits ont montré que les cellules immuno - compétentes sont impliquées dans la génèse de nombreuses maladies amyloïdes : cliniquement et expérimentalement, les maladies où les réactions immunitaires sont prolongées ou anormales, sont particulièrement amylogènes. Les circonstances susceptibles de s'accompagner de "paraprotéines" et/ou de plasmocytose médullaire correspondent assez sensiblement aux circonstances où peut apparaître une amyloïdose dite secondaire ; c'est à dire essentiellement : les suppurations chroniques à germes banals ou tuberculeux, les maladies inflammatoires chroniques, les hémopathies malignes, les cancers viscéraux, les collagénoses, les agammaglobulinémies, certaines parasitoses. Les remarquables travaux de GLENNER sont une confirmation éclatante que dans certains cas, la substance amyloïde est formée de fragments d'immuno-globulines (42), (21), (41), (39). Dans un cas de myélome, cet auteur a pu même démontrer que la séquence des acides aminés de la chaîne légère circulante était identique à celle des fibrilles amyloïdes (42), (38). Malgré cela, toutes les hypothèses visant à expliquer la formation d'amyloïdes à partir des immunoglobulines sont encore pour la plupart des auteurs du domaine de la spéculation (11), (26) (24) (68) (71) (77) (102) (115) (123) :

- l'amyloïde pourrait être la combinaison spécifique d'un anticorps circulant avec une glycoprotéine auto-antigénique produite par des cellules réticulo-endothéliales dont la fonction de synthèse serait perturbée.

- l'amyloïde pourrait être le résultat d'une réaction antigène anticorps à l'endroit de la formation des anticorps.

- L'amyloïde pourrait être due à une précipitation d'immunoglobulines normales ou de fragments d'immunoglobulines par polymérisation ou par combinaison avec des protéines ou des polysaccharides tissulaires.

- des complexes antigènes - anticorps catabolisés par des macrophages pourraient aboutir à la production d'immunoglobulines dégradées, elles-mêmes sources de substance amyloïde.

- des immunoglobulines, et surtout des chaînes légères d'immunoglobulines libres, circulant en concentration anormalement élevée dans le plasma pourraient être l'origine des fibrilles amyloïdes.

- une délétion dans le gène producteur des chaînes légères pourrait aboutir à la formation de chaînes anormales et de fragments insolubles.

- dans certaines conditions une synthèse séparée des régions variables et des régions constantes des chaînes légères pourrait se produire aboutissant à la formation de fibrilles amyloïdes.

- etc...

Ce concept immunologique a toujours été défendu par LETTERER (71). S'il fut le premier à le faire, il fut pratiquement le seul pendant longtemps. Les très nombreux travaux qui ont suivi cette conviction amènent à penser que les maladies amyloïdes ont toutes pour point de départ un phénomène immunologique. Certaines bases ont été posées par TEILUM (phase pyroninophile puis phase amyloïde) (118). En résumé, à la lumière de toutes les données expérimentales et cliniques, il est possible de présenter une conception uniciste des diverses variétés étiologiques de la maladie amyloïde. En effet, après les travaux de GLENNER les plus récents (42), on considère que les précurseurs de la substance amyloïde peuvent être de

nature variable :

- Il peut s'agir de complexes antigènes - anticorps, formés en quantité très importante, à la suite d'une stimulation antigénique prolongée. Ces complexes sont catabolisés dans les macrophages: certaines fractions d'immunoglobulines peuvent alors aboutir à la formation de fibrilles amyloïdes. Cette situation est celle observée dans les maladies amyloïdes secondaires.

- Il peut y avoir sécrétion de chaînes légères monoclonales en quantité anormale. Cette situation est observée dans le myélome ou dans les maladies amyloïdes primaires.

- enfin, on peut imaginer une délétion dans le gène producteur d'immunoglobulines aboutissant à la formation séparée des fractions variables et constantes des immunoglobulines. Ce serait le cas des maladies amyloïdes héréditaires.

- En ce qui concerne la maladie amyloïde sénile, il ne fait aucun doute (68) en s'appuyant sur les hypothèses de COMFORT (24) qu'il s'agit d'une sénescence, d'une instabilité du système immunitaire rendant possible la sécrétion de chaînes légères monoclonales en quantité anormale par un processus d'auto-immunisation.

K. RELATIONS ENTRE SUBSTANCE AMYLOIDE ET ATHEROME

La présence de substance amyloïde au niveau de vaisseaux athéro-scléreux tels que l'aorte chez des gens âgés a fait immédiatement évoquer une relation possible entre athérome et substance amyloïde. En effet, histologiquement il a été montré que les dépôts amyloïdes se trouvaient habituellement à la périphérie de fines plaques d'athéromes (130). A l'heure actuelle, on ne peut établir de relation évidente entre ces deux substances. Là encore, on ne

peut émettre que des hypothèses :

- la substance amyloïde pourrait interférer avec le métabolisme normal de l'intima des vaisseaux et favoriser ainsi l'athéro-sclérose.

- la substance amyloïde pourrait une fois déposée favoriser localement l'apparition des dépôts athéro-scléreux.

II. L'AMYLOIDOSE SENILE PLURILOCALISEE

A. Définition

Parmi les très nombreux travaux qui ont traité des amyloïdoses séniles, il ressort deux points :

1. d'une part, l'absence souvent étonnante de distinction entre amyloïdose plurilocalisée (sans qu'il soit précisé s'il s'agit effectivement d'amyloïdose primaire ou secondaire) et les autres variétés d'amyloïdoses.

2. d'autre part, après SCHWARTS et BRICAIRE, il ressort bien que le concept d'amylose cardiaque sénile est totalement dépassé mais qu'il convient plutôt de parler de maladie cérébro-cardio-pancréatique du sujet âgé.

Il s'agit donc d'une amyloïdose primaire de la sénescence survenant :

- sans distinction de race puisque décrite chez les Noirs aux Etats-Unis aussi bien que chez les Blancs et par les Japonais.

- sans distinction de lieu géographique semble-t-il ; à titre anecdotique notons cependant qu'en 1950 Jones et Frazier (59) rapportaient une inhabituelle fréquence de cette maladie chez la population de la partie Ouest du Tennessee.

- sans distinction de sexe (61)

Très délicat à aborder est le problème de l'âge d'apparition de cette maladie ; les auteurs sont en désaccord ; l'un des

travaux les plus sérieux et les plus complets (130) fait état de malades ayant plus de 60 ans.

POMERANCE, qui travaille sur les amyloïdoses séniles depuis de très nombreuses années, l'a décrit parmi ses 21 cas entre 77 et 97 ans.

Tous les autres auteurs, ou bien ne donnent guère de précision, ou bien la situent à partir de 55 ans (12) mais ils ne font pas suffisamment de distinction entre amyloïdose cardio-vasculaire isolée et la maladie plurilocalisée . Quant à nous, il nous semble justifié de parler de sénescence de plusieurs tissus donc de maladie plurilocalisée après 60 ans. Ce qui nous permet en plus de distinguer cette affection de l'amyloïdose cardiaque "maladie" survenant aux alentours de la cinquantaine, encore appelée arteriolo-cardio-digestive telle que l'ont décrite de manière très exhaustive GROSGOGEAT et JULIEN (44).

B. Historique

Il est impossible de faire l'historique de cette affection sans parler des découvertes successives organe par organe. En effet, les travaux concernant un organe particulier sont faits par une série d'auteurs mais aucun, en dehors de SCHWARTZ (101) WRIGHT et coll. (132) et dernièrement BRICAIRE (11) n'a traité des formes plurilocalisées dans leur ensemble. A la lumière des travaux les plus récents, il ressort que les organes les plus atteints sont :

- le coeur et les vaisseaux,
- le pancréas
- le cerveau,
- les vésicules séminales.

1. Atteintes cardio-vasculaires.

Depuis la première description de l'amyloïdose cardiaque faite par Virchow (125) il est apparu au fur et à mesure des recherches que l'infiltration du coeur et des vaisseaux survenait dans différentes variétés cliniques d'amyloïdoses. C'est en fait SOYKA (113) en 1876 qui décrit le premier l'amyloïdose cardiaque sénile.

De très nombreuses descriptions d'amyloïdoses primaires ont suivi les travaux initiaux de SOYKA. Mais très peu d'auteurs distinguaient entre amyloïdose cardiaque sénile et amyloïdose cardiaque primitive (130).

Il faut attendre KING en 1948 (65) qui décrit une "amyloïdose cardiaque atypique", qui en fait une entité pathologique à part et qui démontre que cette atteinte cardiaque sénile peut être associée à d'autres localisations. Les travaux suivants les plus importants sont ceux de JOSSELSON et coll. en 1952 (62) qui réunissent 29 cas ; HUESSELMANN (54) rapporte 15% d'atteintes cardiaques dans sa série d'autopsies ; BUERGER et BRAUNSTEIN (12) font un remarquable travail sur 2311 autopsies ; plus récemment encore, POMERANCE (93) décrit 21 cas ; d'autres travaux concernent comme les précédents "l'amyloïdose cardiaque sénile". SCHWARTZ en 1965 et 1967 marque, par ses travaux tout à fait remarquables, un véritable tournant dans l'aspect nosologique de la maladie (104) (103) (107) Depuis, peu de travaux ont été publiés, parmi les derniers en date, citons ceux de HINOHARA (50) qui concordent parfaitement avec ceux de SCHWARTZ et Coll.

Il ne fait pas de doute que les auteurs qui parlent de pluri-localisation sont les plus récents. En effet, des dépôts amyloïdes extra-cardiaques ont été notés par LEE et KAUFMANN (70) dans les septa alvéolaires pulmonaires ; BUERGER et BRAUNSTEIN (12) notent

des dépôts dans les capillaires pulmonaires, les surrénales, et les petits vaisseaux du pancréas, des ovaires et de l'utérus. JAGER et STAM en 1962 parlent de localisation au niveau des glandes séminales (57). La plupart de ces études récentes révèlent que ces dépôts extra-cardiaques sont directement proportionnels avec le degré d'infiltration cardiaque.

2. Atteintes pancréatiques.

L'histoire de la maladie pancréatique est indissociable de la maladie diabérique. Les travaux classiques d'OPIE (86) (87) en 1901 révèlent qu'il existe une relation entre la maladie diabétique et des lésions pancréatiques appelées "hyalines" déposées à l'intérieur des ilôts de Langerhans. Ce matériel hyalin n'est pas identifié par Opie comme du matériel amyloïde.

L'association de ces lésions avec le diabète sucré et leur relation possible avec une amyloïdose ont été au centre de toutes les recherches qui ont suivi.

Dès 1904, OLLMACHER présume que ces dépôts hyalins sont spécifiques du diabète sucré (85). D'autres travaux mettent en évidence que la présence et la sévérité de ces dépôts hyalins augmentent avec l'âge (17) (18) (129). Pour la première fois, GELLERSTEDT identifie ces dépôts hyalins à de la substance amyloïde grâce à diverses techniques tinctoriales (37). C'est encore à SCHWARTZ (105) que l'on doit la confirmation éclatante grâce à la fluorescence par la thioflavine S que des dépôts amyloïdes sont localisés au niveau des ilôts de Langerhans dans 82% de ses 63 autopsies.

Cependant, de nombreux travaux contradictoires ont été publiés à la suite des travaux de Schwartz pour savoir s'il existait une unicité histologique entre ces dépôts hyalins et les dépôts amyloïdes. C'est la microscopie électronique qui a permis

de trancher : LACY en 1964 a confirmé la structure fibrillaire de ces dépôts hyalins (67). Depuis, la grande majorité des auteurs considère qu'il s'agit bien d'une amyloïdose pancréatique en relation directe avec l'âge et l'existence d'un diabète sucré.

3. Atteintes cérébrales.

On peut grossièrement distinguer dans l'amyloïdose cérébrale (130) :

- l'amyloïdose des vaisseaux cérébraux
- les plaques séniles
- la dégénérescence neuro-fibrillaire

a. Atteinte de vaisseaux cérébraux.

En 1938, SCHOLZ décrit ce qu'il appelle "drusige Entartung" (100) chez des sujets de plus de 80 ans. De plus, il découvre que ces dépôts ont une affinité pour le rouge Congo et un dichroisme en lumière polarisée hautement suggestif de substance amyloïde. MOREL et WILDI (81) en 1952 décrivent une angiopathie similaire qu'ils définissent sous le terme "dysphoric angiopathy". En 1954, PANTELAKIS décrit "l'angiopathie congophile " (88) chez des malades de plus de 80 ans. Cependant, malgré une positivité au rouge Congo et une birefringence en lumière polarisée, PANTELAKIS infirme la nature amyloïde de ces dépôts du fait de l'absence de métachromasie au violet de méthyle. Il n'y avait pas de relation apparente entre ces dépôts et une athérosclérose vasculaire cérébrale.

Par contre, VAN DER HORST et coll. (53) découvrent des dépôts vasculaires identiques dans le coeur, les poumons, la rate, les reins, le pancréas et les ovaires dans une série de dix malades présentant une démence sénile associée à une angiopathie congophile. Depuis, bien que rares, des tableaux d'amyloïdoses cérébrales ont été décrits dont certains nettement en relation directe avec l'âge des malades.

b. Plaques séniles

Le terme de plaques séniles est dû à la description qu'en a faite SIMCHOWICZ en 1910 chez des malades atteints de démence sénile (112). Depuis, de nombreux travaux contradictoires ont tenté de faire savoir s'il existait de la substance amyloïde au sein des plaques séniles. Ce débat n'est pas encore clos malgré les travaux de SCHWARTZ et Coll. (106) (103) qui ont observé une fluorescence avec la thioflavine S tant qu niveau de dépôts vasculaires cérébraux qu'à la périphérie et au centre des plaques séniles. Cependant, la signification de ces lésions n'est encore pas claire malgré des études en microscopie électronique.

c. Dégénérescence neuro-fibrillaire.

La maladie d'Alzheimer représente la troisième lésion cérébrale amyloïde du sujet âgé mais sans doute la plus sujette à caution. Ici encore, malgré les travaux de Schwartz avec la thioflavine S (103), les études histo-chimiques et en microscopie électronique sont loin d'être concordantes bien qu'un aspect ultrastructural fibrillaire ait pu être observé. A notre connaissance, il n'existe pas de travaux ayant prouvé la présence de substance amyloïde au sein de la dégénérescence neuro-fibrillaire type Alzheimer.

4. Atteinte des vésicules séminales.

Les travaux concernant cette atteinte sont pratiquement tous concordants. Ils traduisent une relation directe avec l'âge caractéristique. Wright et coll. en 1969 (130) font état de 29% des malades au-dessus de 80 ans présentant de telles lésions.

5. Autres atteintes.

Elles semblent exceptionnelles. Ravid et coll (96) ont trouvé des atteintes surtout endocrines (hypophyse, tyroïde, surrénale, testicule, ovaire).

C. Anatomie pathologique

La répartition générale des différentes atteintes dans la maladie cérébro-cardio-pancréatique n'a, à notre connaissance, jamais été étudiée de manière précise sauf par SCHWARTZ et WRIGHT et coll (130). Bien que les derniers travaux de SCHWARTZ datent de 1967, BRICAIRE dit en 1974 : "un chapitre encore imprécis se dessine, celui de l'amyloïdose dite sénile plurilocalisée". (11) Chez 37 malades de plus de 60 ans. WRIGHT et coll. ont examiné par l'hémalun - éosine -safran, le rouge Congo, le violet cristal, la thioflavine T et la thioflavine S un nombre impressionnant d'organes :

. le cerveau (lobe frontal droit)
. le coeur (ventricule gauche; valve postérieure de la mitrale, auricule droit)
. la queue du pancréas
. l'aorte abdomino-thoracique
. les vésicules séminales (la portion centrale)
. les ovaires (comprenant le hile)
. les reins (pôle supérieur)
. la rate (comprenant la capsule)
. le foie (comprenant la capsule)
. la peau (partie antérieure du thorax)
. la moelle épinière (dorso-lombaire)
. les poumons.

Chez ces 37 malades, la répartition parmi les différents

organes examinés confirme la dénomination cérébro-cardio-pancréatique que nous utilisons. Nous reproduisons ci-dessous les résultats obtenus par ces auteurs :

Age	Nombre de malades	Pancréas	Coeur	Aorte	Cerveau	Vésicules séminales	Ovaires
> 60	37	12 (32%)	11 (30%)	14 (39%)	18 (50%)	-	-
> 70	27	8 (30%)	10 (37%	13 (50%)	17 (63%)	-	-
> 80	17	5 (29%)	7 (41%)	9 (53%)	11 (65%)	2 (29%)	1 (20%)

Ces résultats sont strictement identiques à ceux obtenus par SCHWARTZ (106) (104) (103) (101) (105) (107), attestant que la maladie amyloïde sénile plurilocalisée à tropisme cérébro - cardio - pancréatique et vasculaire (aorte et dissémination artériolaire) est bien à part parmi toutes les autres amyloïdoses.

Nous avons déjà évoqué dans la première partie les aspects histologiques des dépôts amyloïdes sur les colorations usuelles, les réactions tinctoriales propres à l'amyloïde, enfin l'aspect ultrastructural de la substance amyloïde. Nous n'y reviendrons pas et nous traiterons essentiellement dans ce chapitre :

- des localisations particulières des dépôts anormaux en fonction de l'organe atteint
- du type de répartition de ces dépôts à l'intérieur d'un même organe

donc une étude essentiellement morphologique et topographique des différentes lésions.

1. Atteinte cardiaque

a. Macroscopiquement.

La cardiomégalie est une observation habituelle du coeur amyloïde en relation avec la quantité de substance anormale déposée dans le myocarde. La relation entre la cardiomégalie et l'importance de l'amyloïdose est cependant contestée (12) . Pour DELARUE et coll. (26), l'aspect macroscopique du coeur peut dans un certain nombre de cas faire préjuger de l'infiltration amyloïde intense. Ils notent une hypertrophie diffuse auriculo-ventriculaire, une importante cardiomégalie (470 et 600 g.) A l'ouverture des cavités cardiaques, l'épaississement des parois auriculaires, rigides cartonnées, était patent. De plus, l'examen de l'endocarde auriculaire revélait de petites granulations brunâtres, de 2 à 3 mm de diamètre, irrégulièrement réparties. Le myocarde ventriculaire apparaissait ferme, lardacé, parsemé de petits nodules translucides et déprimés, mieux visibles après quelques jours de fixation formolée. La distribution de ces nodules était diffuse. Ils étaient arrondis ou ovoïdes, de taille variable, tantôt isolés, tantôt groupés ou même confluants, en plages infiltratives. Pour STILLER et KATENKAMP, les aspects nodulaires sont identiques, les nodules sont rares au niveau de l'épicarde et des valvules (114). L'augmentation de poids du coeur varie entre 400 et 500 g. La plus volumineuse cardiomégalie a été notée par ELIOT en I961 où il a pesé un coeur de I.090 g. Pour BERG (16) le diagnostic macroscopique d'amyloïdose cardiaque a pu être fait dans 57% des cas.

b. Répartition microscopique de dépôts amyloïdes.

L'un des meilleurs travaux est sans aucun doute celui de KATENKAMP et STILLER en 1971 (63). Ces auteurs ont utilisé comme coloration la Thioflavine S, le rouge Congo et la réaction spéciale en lumière polarisée. Ils ont travaillé sur 100 coeurs chez des malades ayant de 60 à 90 ans. 70% des coeurs examinés contenaient des dépôts amyloïdes dans au moins un des sites de prélèvement ce qui est

considérable. Nous donnons ci-dessous le résultat en pourcentage de présence de substance amyloïde :

- Auricule droit : 92%
- Auricule gauche : 73%
- Noeud sinusal : 63%
- oreillette droite, nceud auriculo-ventriculaire, artérioles : 40%
- oreillette gauche et faisceaux de Hiss : 15%
- artère coronaire : 12%
- ventricule droit et ventricule gauche : 10%
- atteinte mitro-aortique : 7%

Les atteintes épicardiques sont exceptionnelles. Cette répartition topographique est cependant discutée mais l'étude de KANTENKAMP et STILLER est sans aucun doute la plus récente et la plus exhaustive.

Sur le plan strictement morphologique, SCHWARTZ (102) a décrit des atteintes :

- myocardiques intersticielles diffuses
- myocardiques intersticielles multifocales
- myocardiques intersticielles diffuses, massives, pseudo-hypertrophiques
- coronariennes multinodulaires, massives et sténosantes.
- aortiques, au niveau de grosses plaques athéromateuses conférant à la média une structure spongieuses.

Signalons que ces études microscopiques n'ont porté que sur les coeurs de sujets âgés.

2. Atteinte pancréatique.

Sur les plans morphologique et topographique, il n'y a rien de particulier concernant l'atteinte pancréatique sinon qu'elle se situe au niveau des ilôts de Langerhans chez des sujets âgés et plus particulièrement diabétiques, à l'intérieur des ilôts et au niveau des parois capillaires adjacentes.

3. Atteintes cérébrales

Nous avons déjà distingué dans l'amyloïdose cérébrale trois possibilités associées ou isolées (132) :

. l'atteinte vasculaire
. les plaques séniles
. la dégénérescence neuro-fibrillaire.

a. L'atteinte vasculaire cérébrale.

La répartition histologique de l'amyloïdose vasculaire cérébrale dépend en grande partie de la taille des vaisseaux concernés. Dans les vaisseaux de fort calibre tels que les vaisseaux méningés, les dépôts anormaux se font au niveau de l'adventice et de la partie externe de la média. Au niveau des petits vaisseaux intra-cérébraux, l'amyloïde envahit toute leur épaisseur et s'étend même parfois au cortex adjacent. Cette dernière localisation très particulière de l'amyloïde semble être à l'origine de la partie centrale des plaques séniles péri-vasculaires.

b. Les plaques séniles

Les plaques séniles sont un matériel de 50 à 60 µ de diamètre le plus souvent situées au niveau du cortex frontal et de l'hippocampe (76). Ces plaques séniles se divisent en deux parties :

. Un halo périphérique argyrophile fait d'un matériau fibrillaire ou granulaire entourant
. une partie centrale, le noyau ; c'est ce noyau qui présente les propriétés tinctoriales de l'amyloïde.

Les études des plaques séniles en microscopie électronique ont montré que le noyau central est formé d'une masse fibrillaire de 70 à 100 Å de diamètre qui pour SCHWARTZ et WRIGHT et coll. est de la substance amyloïde.

Il faut noter qu'au niveau de ce noyau, on n'observe pas de périodicité fibrillaire.

Pour SCHWARTZ (102) un certain nombre de données morphologiques et topographiques sont d'un intérêt capital :

- l'association des plaques séniles péri-vasculaires avec une atteinte vasculaire cérébrale (artères corticales, veines et capillaires) est typique car d'une grande fréquence.
- il existe souvent un certain parallélisme entre l'atteinte corticale superficielle et l'atteinte méningo-vasculaire
- cette dernière atteinte peut être massive, nodulaire, pseudo-miliaire, pseudo-anévrismale, à l'origine possible d'hémorragie méningée.

c. La dégénérescence neuro-fibrillaire

Nous avons vu à propos de l'historique les incertitudes que soulevait la dégénérescence neuro-fibrillaire type Alzheimer quant à la présence possible de dépôts amyloïdes en son sein. Cette présence est défendue entre autres par MOREL et WILDI (81) mais elle est loin d'être admise par tout le monde. La microscopie électronique a montré qu'à ce niveau il existait deux types de fibrilles (120) (121).

- les unes de 90 à 125 Å de largeur ressemblant à des axones,
- les autres de 180 à 210 Å de largeur et ressemblant à des dendrites.

La biréfringence et la congophilie de ces fibrilles sont le reflet d'une structure fibrillaire fondamentale mais qui n'est pas nécessairement identique à l'amyloïde. En fait, la majorité des auteurs s'accorde pour exclure la maladie d'Alzheimer du cadre de l'Amyloïdose cérébrale.

4. AUTRES ATTEINTES AMYLOÏDES CHEZ LE SUJET AGE

Pour SCHWARTZ (102), deux variétés morphologiques des dépôts amyloïdes sont chacune spécifique de plusieurs variétés topographiques selon les organes atteints.

1. Des dépôts amyloïdes peuvent être rencontrés :

- dans le tissu adipeux de la cavité abdominale
- dans certains cartilages
- dans la tyroïde
- dans la prostate.

2. Une amyloïdose "intersticielle destructrice" peut être rencontrée :

- dans les muscles squelettiques
- dans la moelle osseuse
- dans les vaisseaux gastro-intestinaux
- dans les vaisseaux rectaux
- dans les vésicules séminales.

D. PHYSIO-PATHOLOGIE

Il paraît très difficile de proposer une théorie physio - pathologique uniciste, sauf si l'on admet comme le fait SCHWARTZ (102) que l'amyloïdose sénile est une maladie par auto-immunisation. Il est en effet très tentant de proposer la solution suivante expliquant le dépôt de la substance amyloïde. Il serait la résultante de la fusion de deux facteurs :

- l'un transporté par le sang et le liquide céphalo - rachidien
- l'autre existant à la surface des organes cibles.

La rencontre de ces deux facteurs produirait la précipitation de la substance amyloïde.

Ainsi, Schwartz propose ce même système physio-pathologique pour l'endocarde, les valvules cardiaques, l'endothélium aortique et l'adventice des vaisseaux.

On pourrait du reste envisager la même solution pour le myocarde à partir des vaisseaux intra-myocardiques transportant le facteur circulant. Tous ces dépôts seraient rigoureusement intercellulaires. Du reste, la très grande majorité des auteurs est en accord avec le fait que les dépôts amyloïdes intersticiels provoquent à la longue une compression et une lyse cellulaire (cellules myocardiques, nerveuses, des ilôts de Langerhans) qui sont comme étouffées par la substance amyloïde. On conçoit ainsi que certaines parties des organes atteints deviennent peu à peu non fonctionnelles, d'autant que s'y ajoutent des troubles de l'irrigation par diminution de la lumière des artérioles du fait du dépôt de la substance amyloïde au sein de l'adventice. Il y aurait de ce fait un certain parallélisme anatomo-clinique entre la quantité de substance amyloïde déposée et la traduction clinique secondaire au mauvais fonctionnement

de l'organe atteint, sauf en ce qui concerne le coeur (114). En effet, il suffit d'un dépôt amyloïde minime pour interrompre une voie de conduction par exemple.

Ceci nous amène à émettre un certain nombre de remarques selon l'organe atteint.

1. au niveau des vaisseaux, il y aurait une diminution de la réponse vaso-motrice comme l'a bien montré HINOHARA (50) En effet, ses malades ne sont pas hypertendus (ce qui est contradictoire compte tenu de leur âge) et qui plus est, il a observé que la pression artérielle diminuait au fur et à mesure que l'amyloïdose cardio-vasculaire augmentait.
   Il a observé dans certains cas une hypotension orthostatique (13% des cas) par atteinte de la chaîne ganglionnaire sympathique.

2. Au niveau du coeur, pour Stiller et Katenkamp (114) cinq facteurs entrent en jeu pour déterminer une insuffisance cardiaque progressivement croissante et résistante à la digitaline :

   - une atrophie myocardique progressive qui croît parallèlement à l'amyloïde
   - des troubles du rythme secondaires à l'atteinte du noeud auriculo-ventriculaire
   - des troubles de l'irritation myocardique par atteinte artériolaire,
   - des troubles de la contractilité dus à l'envahissement myocardique et endocardique par l'amyloïde
   - des troubles fonctionnels valvulaires secondaires aux dépôts amyloïdes valvulaires.

Cette étude confirme les hypothèses de Slama et Berthier (108) et l'on conçoit qu'au maximum soit réalisé un tableau d'adiastolie (12).

3. Au niveau du pancréas, on conçoit facilement la disparition des cellules β des ilôts de Langherans sous l'influence des dépôts amyloïdes réalisant une véritable dilacération glandulaire.

Nous profitons de ce chapitre pour parler d'un problème très particulier, celui de la corrélation entre dépôts amyloïdes et diabète.

Pour RAVID et coll. (96) 90% des sujets avec dépôts de substance amyloïde étaient diabétiques, alors que, sur 308 autopsies de sujets non diabétiques, I% seulement présentait des dépôts amyloïdes. Il apparait ainsi que la fréquence des dépôts amyloïdes augmente avec l'âge chez le sujet diabétique comme chez le sujet non diabétique, mais avec une incidence beaucoup plus élevée chez ceux ayant un diabète. Le type de diabète n'est pas particulier pour Ravid et Coll., en dehors du fait qu'aucun cas de diabète juvénile n'est retrouvé à l'interrogatoire. Ce diabète est dans 50% des cas non insulino-dépendant, sa durée ne semble pas intervenir dans l'importance et la survenue des dépôts de substance amyloïde (96) (130), réserve faite de la difficulté de préciser avec certitude le début de la maladie diabétique. Du point de vue physiopathologique (11), il est à remarquer que, si le diabète, facteur non négligeable d'infections persistantes, peut favoriser la survenue d'une amyloïdose généralisée (20), il semble que le processus pathogénique soit "multilocalisé" touchant surtout les organes à sécrétion interne (96). Dans le cadre de la "sénescence", un processus auto-immun, lié à une "détérioration interne et multifocale", pourrait être en cause (102). La question d'un dérèglement endocrine de la cellule β pour le pancréas, avec production locale de substance amyloïde, est actuellement posée, et en partie seulement précisée

(89), (127) ; il rejoint le troisième aspect de l'atteinte pancréatique, qui est celui des insulinomes à stroma amyloïde intégrés dans le cadre des amyloses localisées.

4. Au niveau des glandes endocrines

Nous avons vu que d'autres glandes endocrines pouvaient être touchées dans l'amyloïdose sénile. Selon BRICAIRE (11), étant donné la tolérance fonctionnelle des glandes endocrines, il est possible de supposer qu'il faut une infiltration amyloïde de 95% de la glande considérée pour qu'apparaisse un déficit endocrinien. Ainsi, on conçoit qu'il soit exceptionnel que ces atteintes aient une traduction clinique.

E. CLINIQUE

Il apparaît à la lumière de ce que nous avons décrit dans le chapitre précédent que, sur le plan clinique, seules, le plus souvent, les atteintes cardiaques et cérébrales ont une traduction, qu'il s'agisse d'un sujet diabétique ou non.

En ce qui concerne l'atteinte cérébrale et/ou cérébro-vasculaire, le tableau clinique est également celui d'une démence sénile ou pré-sénile (130). Les signes neuro-psychiatriques que peuvent donner ces affections sont d'une diversité considérable : aussi ne les décrirons-nous pas.

En effet, bien plus intéressante et plus systématisée est l'atteinte cardio-vasculaire qui, du reste, a été l'objet de la quasi totalité des travaux. Nous diviserons cette étude en ses trois parties habituelles :

- clinique
- radiologique
- électrique.

1. Etude clinique de l'amyloïdose sénile sur le plan cardio - vasculaire.

Tous les auteurs sont d'accord pour dire qu'il s'agit d'une insuffisance cardiaque primitive en apparence, d'évolution progressive et résistante à la digitaline (93) (114) (12) (44) (50) (46% des cas) Notons d'emblée que la traduction clinique de l'atteinte cardiaque amyloïde est ici difficile à affirmer car une pathologie complexe et multiple est fréquente chez le sujet âgé. Néanmoins, l'infiltration est généralement beaucoup plus modérée que dans les autres formes d'amyloïdose primitive.

L'absence de parallélisme anatomo-clinique lié à une atteinte cardiaque souvent minime fait que dans bien des cas cette insuffisance cardiaque en apparence primitive n'existe pas. (54% des cas). Quoi qu'il en soit, la dyspnée d'effort, bien que banale après 60 ans, constitue le plus fréquent et le plus précoce des troubles. Modérée au début, elle s'aggrave en un temps variable, conduisant à l'orthopnée ou à des crises d'étouffement, bien souvent en quelques mois.

Des douleurs de type angineux peuvent parfois s'observer et orienter le diagnostic vers une athérosclérose coronarienne d'autant que le sujet est âgé.

A l'examen :

- le choc de pointe est étalé ou non repérable ;
- le rythme cardiaque est généralement régulier, rapide ; on observe avec une grande fréquence une arythmie complète ;
- l'auscultation cardiaque peut être tout à fait normale ou révéler un banal souffle systolique apexien de faible intensité. Plus rarement, existe un galop présystolique ou protodiastolique ;
- la pression artérielle est normale ou diminuée avec une

différentielle faible. On observe parfois une hypotension orthostatique (50)

- les signes périphériques d'insuffisance cardiaque quand elle existe sont la règle :
  - Oedème des membres inférieurs apparaissant plus ou moins tôt après les premiers essouflements.
  - Les épanchements pleuraux avec liquide de coloration jaunâtre ou même sanglante peuvent se voir
  - La pression veineuse périphérique est élevée avec turgescence des jugulaires
  - l'hépatomégalie a pour origine la stase veineuse puisqu'on n'observe pas ici d'infiltration amyloïde de la glande. Sa fréquence est discutée.

Dans ce chapitre, HIMBERT et LENEGRE (49) ont défini divers tableaux que peut réaliser la cardiopathie amyloïde. Le tableau de la forme sénile semble se rapprocher de celui qu'ils décrivent dans 25% des cas, c'est à dire une "péricardite chronique constrictive", en faveur de laquelle plaisent un coeur peu augmenté de volume et peu battant à la radio, un microvoltage électro-cardio-graphique, une hyperpression veineuse périphérique avec ou sans signes de cirrhose cardiaque, enfin les données éventuelles du cathétérisme que nous reverrons.

2. Etude radiologique du coeur dans l'amyloïdose sénile

Aux rayons X, l'augmentation du volume cardiaque est habituellement modérée. En revanche, la cinétique est parfois extrêmement diminuée, contrastant avec la discrétion de la cardiomégalie.

On peut noter par ailleurs des signes de stase pulmonaire : augmentation de volume des artères pulmonaires, " congestion " parenchymateuse, épanchements pleuraux souvent limités à un simple

émoussement du cul de sac pleural.

3. Etude électro-cardio-graphique dans l'amyloïdose sénile

C'est sans contexte le chapitre le plus étudié, malheureusement, la distinction entre amyloïdose sénile et amyloïdose cardiaque maladie n'est jamais faite. Quoi qu'il en soit, l'on sait que dans l'amyloïdose sénile les aspects électro-cardiographiques les plus fréquents sont :

- un bas voltage réparti dans toutes les dérivations
- une fibrillation auriculaire
- un bloc auriculo ventriculaire de faible degré
- une onde R petite voire absente de V1 à V3

Les deux études les plus exhaustives ont été faites par BUJA et COLL (12) d'une part qui réunit en un seul tableau les résultats obtenus par 13 auteurs (94) (12) (61) (98) (8) (28) (31)(19) (32) (5) (10) (36) (75) et d'autre part par HINOHARA (50) qui a comparé ses résultats les plus récents (1973) à ceux de BUJA et Coll. Nous reproduisons le tableau résumant tous ces résultats et qui confirme ce que nous venons de dire plus haut.

Auteurs	Bas volt.	Dev. axiale		Deriv.standard et périphérique		Total	BBD	BBG	BAV inc.	BAV comp.	BSA	RN	FA	TAP +bloc 2/1	TAP
		G	D	QII, III, V_F	r ou QS de V1 à V3										
Buja et coll. U.S.A. 15 cas	50%	59%	7%	10%	54%	58%	10%	6%	26%	9%		7%	19 %	1%	
Hinohara Japon 59 cas	77,4%	27,4%	20,9%	4,8%	41,9%	54,2%	6,8%	3,4%	30,5%	6,8%	1,7%	3,4%	15,3%	1,7%	1,7%

Légende

BBD : bloc de branche droit

BBG : bloc de branche gauche

BAV inc. : bloc auriculo-ventriculaire incomplet

BAV comp. : bloc auriculo-ventriculaire complet

BSA : bloc sino-auriculaire

RN : rythme nodal

FA : fibrillation auriculaire

TAP+bloc 2/1 : tachycardie auriculaire paroxystique avec bloc 2/1

TAP : tachycardie auriculaire paroxystique

Au total :

- l'électrocardiogramme s'est révélé anormal dans 50 à 60% des cas.
- les anomalies les plus fréquemment rencontrées ont été :
  - . un bas voltage dans 50 à 78% des cas
  - . une déviation axiale gauche dans 27 à 59% des cas
  - . une onde R petite ou absente de V_1 à V_3 dans 41 à 54% des cas
  - . un bloc auriculo-ventriculaire incomplet dans 26 à 31% des cas
  - . une fibrillation auriculaire dans 15 à 19% des cas.

F. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1. Signes hémodynamiques

De nombreux auteurs ont attiré l'attention sur la similitude clinique et hémodynamique entre amyloïdose cardiaque et péricardite chronique constrictive (44). Ici encore, et à notre connaissance, il n'existe pas de travaux concernant l'hémo-dynamique des amyloïdoses séniles. Quoi qu'il en soit, on peut penser que quelle que soit la variété étiologique d'amyloïdose, l'atteinte cardio-vasculaire éventuelle reste pratiquement identique avec ses signes cliniques et para-cliniques propres.

Ainsi, le cathétérisme veineux montre une augmentation des pressions dans les cavités droite et dans la petite circulation. Cette hyperpression porte surtout sur les pressions dites de remplissage : pression capillaire pulmonaire et pression diastolique ventriculaire droite. Les pressions systoliques du ventricule droit et de l'artère pulmonaire sont relativement moins augmentées.

Par ailleurs, les courbes de pressions intraventriculaires droite sont du type "dip-plateau", c'est à dire qu'après une chute protodiastolique brutale aux environs du zéro (dip), la pression intraventriculaire droite remonte brusquement pour se maintenir à une pression télédiastolique élevée (plateau). Le rapport de la pression du plateau télédiastolique à celle du pic systolique est donné par certains auteurs comme supérieur à 1/3, valeur considérée comme significative de la péricardite constrictive. Perrin et Coll. (90) verraient au contraire quelques différences entre l'hémodynamique de l'amyloïdose cardiaque et celle de la péricardite constrictive :

- plateau imparfaitement dessiné n'atteignant pas le tiers de la pression systolique ;
- pression pulmonaire voisine de la pression ventriculaire droite ;
- pression capillaire pulmonaire très augmentée par suite de l'élévation de la pression télédiastolique du ventriucule gauche ;
- surtout forte différence de pression entre oreillette gauche et oreillette droite (supérieure à I0 mm Hg) contrairement à la symphyse péricardique où les pressions tendent à s'égaliser.

Dans de rares cas, on n'observe pas la morphologie en "dip-plateau" mais seulement une élévation des pressions dans les cavités droites et dans les capillaires pulmonaires. Ces faits peuvent être imputés à une association lésionnelle telle qu'un thrombus auriculaire gauche gênant le jeu de la mitrale ou encore à une infiltration dominante du coeur gauche. Le débit cardiaque est, dans les conditions basales diminué de façon généralement importante. L'index cardiaque est souvent inférieur à 2l/mn/m2, et il est moins bas dans les péricardites constrictives. En cas d'anémie, la baisse du débit cardiaque peut être modérée mais la réserve cardiaque

est abolie (absence d'augmentation du débit cardiaque à l'effort).

2. Données biologiques.

Ici encore, il n'existe pas, à notre connaissance, d'épreuve biologique spécifique des amyloïdoses et plus particulièrement de la forme sénile (sauf peut être un travail très récent dont nous reparlerons). Pour Bourel et coll. (9), il existe par contre une ambiance biologique de l'amyloïdose en général, qui constitue un des éléments essentiels de l'orientatation vers le diagnostic histologique. Bourrel et Coll. donnent une excellente synthèse pour le diagnostic biologique des amyloïdoses. Nous tenterons à partir de cette synthèse d'isoler les données biologiques qui pourraient se rattacher avant tout à l'amyloïdose sénile.

a. données biologiques générales sanguines

1. Formules sanguine et numération globulaire

- globules rouges

  Une anémie est signalée dans plus de la moitié des amyloïdoses. Elle est habituellement modérée.

- plaquettes

  De rares cas de thrombopénie et des cas plus fréquents de thrombocytose ont été rapportés.

- globules blancs

  leur nombre est pratiquement normal dans les amyloïdoses primitives.

2. Les signes dits de l'inflammation

- la vitesse de sédimentation est en général modérément élevée
- l'élévation de l'haptoglobine et de la seromucoïde est habituelle ; elle va de pair avec un test au cetavlon positif.
- la fibrinémie est variable.

b. Données biologiques générales plus spécifiques.

1. Etude des grands métabolismes

- Protides.

Trois traits principaux marquent le profil protidique de l'amyloïdose :

. abaissement de la protidémie totale
. abaissement de l'albuminémie, rendant compte de l'inversion du rapport sérine/globuline;
. élévation des α_2 globulines qui est moins constante.

D'autres caractères plus accessoires ou inconstants achèvent de définir cette silhouette protidique :

. la variabilité du taux des globulines dans leur ensemble et plus spécialement des α_1 et β globulines.
. la variabilité du taux des gamma-globulines où leur augmentation reflète dans certains cas la dysglobulinémie propre à la maladie amylogène.
. l'immuno électrophorèse et l'ultracentrifugation ont permis dans certains cas de détecter des fragments d'immuno-globuline (39)

- Lipides

Certains auteurs ont parlé d'une prédominance des β lipoprotéines "rapides" .

- Glucides

. Citons les anomalies de la glycémie liées à l'infiltration amyloïde des ilôts de Langerhans des diabétiques âgés.
. Une élévation des glycoprotéines va de pair avec celle des α_2 globulines.
. Jackson signale une augmentation du taux des hexosamines plasmatiques dans les amyloïdoses primitives.

2. Les troubles de l'hémostase

Les manifestations hémorragiques ne sont pas rares et liées à une fragilisation vasculaire par l'infiltration amyloïde des parois. Il faut signaler un déficit acquis en facteur X, rapporté par BENGSTEN et coll. à son adsorption par l'amyloïde.

c. Données biologiques fonction de l'atteinte viscérale.

1. atteinte des glandes endocrines.

Nous avons vu que l'infiltration amyloïde des glandes endocrines n'est pas rare mais que sa traduction clinique ou biologique générale n'existe pratiquement jamais (surrénales, tyroïde).

Citons ici encore l'atteinte langerhansienne chez les diabétiques âgés.

2. Atteinte du système nerveux central

Elle s'accompagne volontiers d'une hyper-albuminorachie modérée, plus rarement d'une hyperlymphocytose.

3. Atteinte cardio-vasculaire.

Hodgkinson et Pomerance (52) ont récemment décrit chez les sujets âgés l'association à une élévation des phosphatases alcalines. Cette élévation survient en dehors de toute cause possible d'origine hépatique ou Pagétique. Il semble, pour ces auteurs, que ce test soit très fidèle.

d. Les tests dynamiques du diagnostic de l'amyloïdose

1. L'épreuve au rouge congo

Modalités techniques

Elles sont très nombreuses. Leur multiplication a été justifiée par le souci d'améliorer la précision de l'épreuve mais elle a conduit à un véritable émiettement des résultats qui ont perdu toute

valeur comparative. Citons la technique initiale de Benhold, celle de Labbé et Justin-Besançon (exposée par Pasteur-Valéry-Radot et coll. en 1956), et celle de Morgan et Mules (1960).

- Résultats.

La fixation rapide par les tissus d'une importante fraction du rouge Congo injecté est évocatrice d'amyloïdose. Mais, tout comme les variantes techniques, les critères retenus pour affirmer la positivité du test sont nombreux et divergents. Nous citerons :

. Disparition de 40% du colorant du plasma à la 60ème minute (Benhold)
. Disparition de 70% du colorant à la 90ème minute (Pasteur - Valéry - Radot)
. Disparition de 90% du colorant à la 60ème minute (Mescolini)
. Disparition de 90% du colorant à la 60ème minute, vérifiée à deux épreuves successives, une disparition de 100 % constatée à deux reprises ayant valeur discriminative (SELIKOFF)

- Valeur :

Le test au rouge Congo comporte :

. des résultats faussement positifs :
  + fixation sur le collagène
  + forte hyposérinémie (l'albumine étant le "véhicule" plasmatique du rouge Congo)
  + fuite urinaire (jamais considérable)
  + surtout erreurs techniques non exceptionnelles.

. des résultats faussement négatifs :
+ forme débutante ou localisée
+ faible affinité pour le rouge Congo dans certains cas d'amyloïdose.
+ erreurs techniques d'interpénétration

L'évaluation exacte de ces faux résultats et leur fréquence souffrent de la multiplicité des techniques et des critères d'interprétation. Elle est cependant très élevée, dépassant souvent 50% des cas et atteignant même 85% des cas dans certaines séries.

- Présentant des limites évidentes, le test au rouge Congo n'est pas en outre dénué d'inconvénients :

. Citons sa classique contre-indication en cas d'amyloïdose cutanée (jamais observée, à notre connaissance, dans les formes séniles) ;
. surtout, des accidents de choc au rouge Congo, certains mortels, ont été décrits.

Au total, les limites et les dangers de l'épreuve au rouge Congo font qu'elle ne semble pas devoir survivre comme moyen de diagnostic de l'amyloïdose.

2. Les autres tests dynamiques.

Ils sont de pratique peu courante et nous ne ferons que les citer très brièvement :
- test au bleu Evans introduit par Jarnum
- test au bleu de méthylène préconisé par Sukiasyan
- test au bleu de Chicago et à l'iode radioactif.

En conclusion, dans l'amyloïdose sénile, les troubles biologiques

le plus souvent observés sont :

- une anémie
- une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie
- une élévation plus contingente des α 2 globulines
- un taux de gammaglobulines variable
- un diabète (non constant)
- une augmentation des phosphatases alcalines (en dehors de cause hépatique ou de maladie de Paget).

G. EVOLUTION

L'amyloïdose sénile, lorsqu'elle a une traduction clinique, évolue de façon progressive, inéluctable et d'un seul tenant vers la mort qui survient en moyenne deux ans après le début clinique de la maladie. Le décès survient dans un tableau d'insuffisance cardiaque irréductible ou à l'occasion d'une complication aiguë : thrombose coronarienne ou embolie pulmonaire, hémorragie méningée.

S'y associe parfois un état de démence sénile ou pré-sénile qui achève de précipiter l'évolution.

H. DIAGNOSTIC

I. Diagnostic positif

Il est pratiquement impossible à faire. Certains auteurs font état de 0% de diagnostic avant la mort (12) (92)

L'amyloïdose sénile doit être systématiquement évoquée :

- chez un homme ou une femme de plus de 60 ans
- surtout si existent isolés ou associés :
  - . démence sénile ou pré-sénile
  - . insuffisance cardiaque primitive en apparence
  - . diabète sucré (114) (79)
- d'autant que l'on découvre chez un tel malade sur le plan

biologique :

- une anémie
- une hypoprotidémie avec hypo - albuminémie
- une augmentation des phosphatases alcalines (9)

En fait, le diagnostic de la maladie ne peut être fait que par la biopsie. De par ses différentes localisations, la seule possibilité biopsique de l'amylose sénile (maladie cérébro-cardio pancréatique) est la biopsie endomyocardique selon la technique de Konno améliorée par KIN et Coll. (64)

En effet, il ne semble pas que nous puissions retenir dans l'amyloïdose sénile les classiques biopsies gingivale et rectale. A notre connaissance, aucun travail n'a été fait concernant ces biopsies dans la maladie sénile.

La biopsie endomyocardique est une méthode simple et non dangereuse chez des malades :

- non fatigués
- apyrétiques
- ayant un taux de prothrombine supérieur à 40%

Il faut écarter les malades ayant :

- une insuffisance cardiaque trop évoluée
- des signes importants d'hyperexcitabilité en particulier ventriculaire.

Les indications de cette technique biopsique ne sont pas encore parfaitement codifiées. Il nous paraît cependant assez difficile de pratiquer ce type d'examen chez des sujets de plus de 60 ans pour deux raisons :

1. ces sujets peuvent avoir un système cardio-vasculaire très fragilisé par l'amyloïdose (tendances hémorragiques)

2. La biopsie se fait à la pointe du ventricule droit et si l'on en croit les travaux de KATENKAMP et STILLER (63), l'atteinte ventriculaire droite ne représente que IO% de l'atteinte amyloïde cardiaque.

II. Diagnostic différentiel

Le seul problème que peut poser l'amyloïdose sénile au point de vue diagnostique différentiel est un problème cardiaque.

En effet, le problème est celui de l'amyloïdose et du coeur "sénescent" (114)

Pour POMERANCE (92), à l'origine d'une insuffisance cardiaque chez le sujet âgé, on doit penser avant tout à un facteur ischémique. La fibrose cardiaque diffuse qui augmente avec l'âge n'a aucun rapport avec la constitution possible d'une insuffisance cardiaque.

Pour ZAPFE (131), il n'existe pas de modification de volume du coeur sénescent rapporté au poids et à la surface corporelle. Une insuffisance cardiaque due à l'âge (fibrose, hyalinose) est toujours sensible au traitement. Des troubles du rythme tels que extrasystoles, fibrillation auriculaire et des troubles de la conduction sont particulièrement fréquents chez le sujet âgé sans qu'il y ait un support pathologique quelconque. Enfin, il n'y a pas d'anomalies électro-cardiographiques caractéristiques liées à l'âge.

Pour BUJA et Coll (13), les autres cardiopathies qui peuvent entrer dans la discussion d'une amyloïdose cardiaque sont :

- l'athéro-sclérose coronarienne avant tout et de très loin.
- une cardiomégalie idiopathique
- une péricardite constrictive,
- les "endocardites" constrictives :
  - . fibro-élastose endomyocardique
  - . fibrose endomyocardique
  - . endocardite de Löffler.

I. TRAITEMENT

Il n'existe pas encore à l'heure actuelle de traitement spécifique visant à inhiber ou "déplacer" la substance amyloïde.

Les traitements actuels sont purement symptomatiques et bien souvent des plus décevants. Sur le plan cérébral, il est évident qu'on ne peut rien faire devant une démence sénile ou pré-sénile.

Le diabète est généralement non insulino-dépendant et peut ainsi être équilibré plus ou moins correctement par les anti-diabétiques oraux.

Quant aux problèmes cardio-vasculaires, ils sont dominés par les troubles du rythme et de la conduction d'une part, et par l'insuffisance cardiaque d'autre part.

Ainsi :

1. le repos au lit, le régime désodé et les diurétiques représentent l'essentiel du traitement.
2. la digitaline est en général inefficace.

Un fait bien à part a été noté par Cassidy (15). Il s'agit d'une hypersensibilité à la digitaline chez des malades présentant une amyloïdose cardiaque sénile avec insuffisance cardiaque. Cette hypersensibilité à la digitaline n'apparait pas chez tous les malades. Il faut toujours y penser car elle semble extrêmement sévère. En effet, sous des doses thérapeutiques habituelles de digitaline visant à traiter l'insuffisance cardiaque, sont apparus des blocs ou des arythmies ayant nécessité la mise en place d'une stimulation endocavitaire avec surveillance des malades sous scope en salle de réanimation.

Ainsi, deux points se dégagent de ce travail :

- dans la mesure où l'amyloïdose est certaine et que le malade présente une insuffisance cardiaque, il convient de faire particulièrement attention aux doses de digitaline que l'on est en devoir de lui prescrire.

- chez un malade présentant une insuffisance cardiaque primitive en apparence et chez lequel on note une hypersensibilité à la digitaline, on est en droit d'évoquer l'amyloïdose cardiaque en dehors des autres affections qui peuvent entraîner une telle hypersensibilité :

. les hypokaliémies
. les maladies cardiaques très évoluées
. les myocardiopathies étendues
. les myocardites virales
. la fibroélastose endomyocardique.

3. La corticothérapie est non seulement inutile, mais même contre-indiquée.

4. Quant aux anti-coagulants, en dehors de leurs contre-indications habituelles, il est logique d'envisager leur prescription, surtout en cas de fibrillation auriculaire. Il faut toujours avoir présente à l'esprit la fréquence des complications hémorragiques liées à la fragilité vasculaire de ces malades.

Les thérapeutiques visant à inhiber la formation de la substance amyloïde (114) ou à en "déplacer" les dépôts (39) ne sont pas encore utilisées à notre connaissance et sont encore le fait de procédés expérimentaux.

Expérimentalement, de nombreuses substances ont été

utilisées dans un tel but :

- vaccin BCG
- corticosteroïdes
- ACTH
- moutardes azotées
- thorotrast (114)

En clinique humaine, sur la base théorique de troubles immunitaires, on pourrait envisager d'utiliser des produits tels que la chloroquine, l'endoxan ou le méthothrexate. Dans un avenir plus ou moins proche, on place de grands espoirs en les sérums anti-lymphocytaires à partir d'expérimentations chez la souris.

Il est évident que toutes ces thérapeutiques sont particulièrement agressives chez des sujets âgés et fragilisés.

ETUDE DES CAS CLINIQUES ET ANATOMIQUES REUNIS AU CENTRE HOSPITALIER EMILE ROUX

Il a été pratiqué, au Centre hospitalier Emile ROUX, 1285 autopsies systématiques en six ans dont la répartition selon l'âge est la suivante :

- moins de 50 ans : 18 autopsies soit 1,4%
- de 50 à 59 ans 43 autopsies soit 3,3%
- de 50 à 69 ans 206 " 16,0%
- de 70 à 79 ans 408 " 31,9%
- de 80 à 89 ans 519 " 40,4%
- plus de 90 ans 91 " 7,1%

Il convient de noter que l'essentiel du recrutement autopsique est fait en milieu gériatrique ce qui explique que près de la moitié des autopsies se situent chez des malades décédés entre 80 et 89 ans.

Ce recrutement en milieu gériatrique a été obtenu tant dans des services de médecine actifs que dans des services d'hospice. Ceci explique que nous n'ayons pu réunir tous les dossiers cliniques. En effet :

- 3 dossiers de malade d'hospice n'ont pas été conservés car trop anciens.
- 2 dossiers de malade admis en médecine active sont restés malheureusement introuvables.

Au total, nous avons réunis :

- 22 dossiers anatomiques d'amyloïdose sénile à prédominance cardiaque et /ou vasculaire comportant :
- 17 dossiers cliniques de malades chez lesquels le

le diagnostic d'Amyloïdose n'a jamais été fait du vivant du malade. Dans ces 17 cas en effet l'amyloïdose fut une surprise d'autopsie.

Les observations anatomiques sont au nombre de 22 soit 1,7% des autopsies pratiquées en 6 ans, ce qui est loin d'être négligeable.

En ce qui concerne ces malades (si l'on en exclut un dont l'âge exact n'a pas été précisé dans le dossier) :

1°. La répartition de l'âge se fait entre 76 et 98 ans
2°. selon l'âge
- entre 70 et 79 ans : 1 malade soit 4,8%
- entre 80 et 89 ans : 12 malades soit 57,1%
- plus de 90 ans : 8 malades soit 38,1%

3°. Sur ces 21 malades, l'âge moyen se situe donc entre 88 et 89 ans.
4°. La répartition selon le sexe est la suivante :
- hommes : 10 malades soit 45,5%
- femmes : 12 malades soit 54,5%

avec un âge moyen situé :
- entre 87 et 88 ans pour les femmes
- entre 89 et 90 ans pour les hommes

5°. enfin, notre recrutement n'a comporté que des malades de race blanche. Il ne nous est donc pas possible d'analyser le facteur racial.

Ainsi, nous ferons d'emblée deux remarques :

1°. La survenue de l'myloïdose sénile est indépendante du sexe dans une tranche d'âge donnée.

2°. La relation qui existe entre la survenue de l'amyloïdose

et l'âge :

- entre 70 et 79 ans
  - . 408 autopsies systématiques
  - . 1 amyloïdose

  soit 0,2% d'amyloïdoses

- entre 80 et 89 ans :
  - . 519 autopsies systématiques
  - . 12 amyloïdoses

  soit 2,3% d'amyloïdoses

- plus de 90 ans
  - . 91 autopsies systématiques
  - . 8 amyloïdoses

  soit 8,8% d'amyloïdoses

Ceci confirme l'augmentation de la fréquence de l'amyloïdose d'autant que le malade est plus âgé.

A. OBSERVATIONS CLINIQUES.

Elles sont au nombre de 17. Elles sont réunies dans les tableaux N° 1 : observations cliniques
" N° 2 : observations électriques
" N° 3 : Examens complémentaires

1°. Cliniquement, nous avons pu faire les observations suivantes (tableau n° I)

a. sur 17 malades,

- 10 ont présenté une insuffisance cardiaque cliniquement évidente (soit 58,8%) dont :
  . 3 tableaux d'insuffisance cardiaque chronique avec ICG
  . 7 tableaux de poussées d'insuffisance cardiaque et en particulier d'IVG.

- Les 7 autres n'ont présenté aucun signe d'insuffisance cardiaque (soit 41,2%) mais très souvent chez des gens restant alités où les manifestations fonctionnelles peuvent être de ce fait très réduites.

b. Parmi ces 17 malades, 6 ont présenté des problèmes neurologiques sévères :

- 1 a présenté des troubles mnésiques importants
- 5 autres ont présenté une démence sénile véritable.

c. Nous avons relevé le nombre de cardiomégalies supposées en radiographie (pour la plupart faits au lit des malades, ce dont nous discuterons plus loin). Nous les avons cotées de + à +++. Le total s'élève à 12 cas, soit 70,5%.

Obs.	Age	Sexe	Pression artérielle	IC chronique	Poussées d'IC	IVG	IVD	ICG	Démence sénile	Cardio-mégalie	Facteurs morbides associés	Durée de l'évolution	Complications	Façon de mourir	Efficacité du traitement tonicardiaque
3	97	F	HTA	0	+	0	0	+	+	++	Hémiparésie droite Hernie hiatale	101 mois	Infections broncho-pulmonaires	Broncho-pneumopathie	+
5	97	H	nle	+	0	0	0	+	0	+	Bronchite chronique Insuffisance coronarienne	73 mois		?	+
6	81	F	HTA	0	+	+	0	+	0	+	Sigmoidite diverticulaire-Ramollissement cérébral-phlébite gauche	102 mois	Accident aux anti-coagulants (TP= 10%)	Accident vasculaire cérébral ICG terminale	+
7	91	H	nle	0	+	+	0	0	±	+	Sénilité	2 mois	OAP	Broncho-pneumop.	±
8	89	F	nle	0	0	0	0	0	0	0	Cancer laryngé Hernie hiatale	15 mois		mort subite	
11	88	H	nle	0	+	0	0	+	0	++		6 mois	Intolérance digitalique-Embolie pulmonaire	Nécrose myocardique Choc cardiogénique	0
12	88	H	nle	0	0	0	0	0	0	+	Ulcères de jambe Amnésie antérograde	4 mois		mort subite	
13	98	F	nle	+	0	0	0	+	0	+		31 mois		OAP	±
14	96	F	dim.	0	+	+	0	0	+	0	Infarctus septal	42 mois	Infections urinaires et pulmonaires	Broncho-pneumopathie	+
15	87	H	dim.	0	+	0	0	+	0	+++	Artérite	60 mois		Broncho-pneumopathie	+

16	93	H	nle	0	0	0	0	0	±	0	Cancer vésical Hernie hiatale Hémorragie digestive	9 mois	Thrombose fémorale droite Hémorragie digestive(TP<10%)	Arrêt circulatoire-Hémorragie terminale	
17	93	F	HTA	0	0	0	0	0	0	+	Ostéoporose	42 mois	Infections urinaires	Broncho-pneumopathie	
18	89	F	nle	0	+	+	0	0	+	++	Melaena -Thrombose fémorale gauche	24 mois	Intolérance digitalique	OAP terminal	0
19	92	F	nle	0	0	0	0	0	±	0	Salmonellose	2 mois		Broncho-pneumopathie	
20	86	F	nle	0	0	0	0	0	±	0	Escarres Insuffisance rénale	2 m.½	Insuffisance rénale	Déclin de l'état général	
21	86	F	HTA	+	0	0	0	+	0	+	Ischémie aiguë membre inférieur gauche	32 mois		Broncho-pneumopathie	+
22	82	F	nle	0	0	0	0	0	0	++	Altération de l'état général-Insuffisance coronarienne	2 mois ½	Broncho-pneumopathie	mort subite	

IC = insuffisance cardiaque
IVG = insuffisance ventriculaire gauche
IVD = insuffisance ventriculaire droite
ICG = insuffisance cardiaque globale
HTA = hypertension artérielle
OAP = oedème aigu pulmonaire
TP = taux de prothrombine
nle = normale

TABLEAU n°1 -

OBSERVATIONS CLINIQUES

d. Pour l'ensemble de ces malades, la durée d'évolution de la maladie après l'entrée dans le service a varié de 2 à 102 mois soit une durée d'évolution moyenne de 32 mois environ.

En fait, ce chiffre ne représente qu'une indication approximative, le début de la maladie étant très souvent difficile à préciser.

Deux facteurs ont contribué certainement à la précipitation éventuelle de cette évolution :

- d'une part, les facteurs morbides associés
  dont certains nous semblent particulièrement évidents :
  - 2 cancers : larynx, et vessie
  - 2 thromboses artérielles des membres
- d'autre part, certaines complications
  - infectieuses : urinaires et pulmonaires
  - iatrogènes : un accident mortel aux anticoagulants mais surtout 2 intolérances digitaliques dont nous reparlerons.

f. Le traitement toni - cardiaque nécessaire chez 10 malades s'est révélé en grande partie efficace chez 7 de nos malades, ce qui est assez inhabituel (du moins classiquement). Nous entendons par là que chez ces sept malades, l'insuffisance cardiaque ou une poussée de celle-ci a pu être jugulée par un traitement toni - cardiaque classique associant digitaline et diurétique.

g. En témoigne la façon de mourir de ces 17 malades :
- 7 cas de bronchopneumopathie(et l'on sait le pronostic particulièrement défavorable de l'infection broncho - pulmonaire chez le vieillard).

- 3 cas de mort subite, ou plutôt sans cause clinique ou électrique décelable
- 1 cas de déclin progressif de l'état général
- 2 cas d'OAP brutal et irréversible.
- 1 cas d'hémorragie digestive par accident des anti-coagulants instaurés pour ischémie aiguë d'un membre
- 1 cas d'accident vasculaire cérébral
- 1 cas de choc cardiogénique
- 1 cas dont la façon de mourir n'a pas été précisée dans le dossier clinique.

h. A noter enfin que 11 de ces malades étaient normo-tendus, soit 64,7%.

2°. Sur le plan électrocardiographique, résultat de l'analyse de 16 ECG (Tableau n° 2) !

a. Un microvoltage coté de + à + a été observé dans 6 cas, la cote I signifiant l'aspect limite de l'ECG entre le tracé normal et le tracé franchement microvolté. Au total : 37,5% des cas.

b. Nous avons également observé 5 cas de déviation axiale gauche (aucune déviation axiale droite) soit 31,2% des cas.

c. 7 aspects franchement anormaux ont pu être notés :
   . Dans 4 cas, il s'agissait d'aspect QII, QIII, QVF
   . Dans 3 cas, il s'agissait d'onde r ou d'aspect QS de VI à V3
   soit au total 43,7%

d. Nous n'avons relevé qu'un aspect d'HVD et qu'un aspect d'HVG

e. Parmi les troubles de la conduction en particulier

au niveau des branches du faisceau de Hiss, nous avons relevé :

. 6 BBD dont 1 incomplet et 5 complets
. 6 BBG incomplets
soit au total 75% des cas

f. Enfin nous avons noté la présence de 8 fibrillations auriculaires soit 50% des cas.

3°. En ce qui concerne les examens complémentaires (tableau n° 3)

a. Certains n'ont été pratiqués chez aucun des 17 malades :
- Ponction lombaire
- Etude de l'hémostase et plus particulièrement du facteur X.
- Etude hémodynamique
- Epreuve au Rouge Congo
- Biopsie endo-myocardique

b. Une anémie a été observée dans 9 cas (allant de 2.800.000 à 3.800.000 globules rouges) soit 52,9%

c. La vitesse de sédimentation (il n'a été tenu compte que du dernier examen retrouvé) a été élevée chez 14 malades soit 82,3%. Elle prête en fait à discussion si l'on tient compte de l'âge des malades d'une part et des 7 décès secondaires à une bronchopneumopathie d 'autre part, sans parler de certains facteurs morbides associés: cancers ou infections extra pulmonaires en particulier urinaires.

N° obs.	Bas voltage	Déviation Axiale		Dérivat. stand. & périphériques		BBD	BBG	BAV in-comp.	BAV com-plet	FA
		Gauche	Droite	QII, III VF.	r ou QS de V_1 à V_3					
(3)	+	+	0	+	0	+	0	0	0	+
(5)	±	+	0	0	+	0	HBAG	+	0	0
(6)	0	0	0	0	0	+	0	0	0	+
(7)	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0
(8)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
(11)	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0
(12)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
(13)	0	+	0	0	0	+	HBAG	0	0	+
(14)	+	0	0	+	0	0	0	+	0	0
(15)	±	+	0	+	0	+	HBAG	0	0	+
(16)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(17)	0	0	0	0	0	+	+	+	0	+
(18)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+
(19)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(20)	±	0	0	0	0	+	0	0	0	0
(21)	+	0	0	0	+	0	0	0	0	+
(22)	0	0	0	0	+	0	+	+	0	0

N.B. (8) : le dossier ne comportait pas d'électrocardiogrammes

(18) : le dossier comportant un électrocardiogramme mais un tracé sur une seule dérivation précordiale

B.B.D. : bloc de branche droit

BBG : bloc de branche gauche

BAV : bloc auriculo-ventriculaire

FA. : fibrillation auriculaire

HBAG : Hémibloc antérieur gauche

TABLEAU N° 2

OBSERVATIONS ELECTRIQUES

d. Les protides totaux ont été dosés chez 13 malades.
Dans 9 cas, ils étaient normaux . Dans 4 cas, il existait une hypoprotidémie, soit 30,8% des cas.

e. Il a été pratiqué 7 électrophorèses des protides sur 17 malades.
Les résultats ont été très variables. Signalons toutefois que nous avons retrouvé :

. 1 cas d'hyper α_2 globulinémie

. 1 cas d'hyper γ globulinémie

si tant est que nous puissions conclure du fait de l'absence dans ces deux cas de ponction sternale et d'immuno - électrophorèse.

f. 8 malades sur 17 soit 46% présentaient un diabète non insulino-dépendant

g. Enfin, sur 17 malades, nous avons retrouvé 6 dosages de phosphatases alcalines, en unités PNP (normale inférieure à 3 u. PNP)

dont . 5 dosages normaux
1 dosage anormal avec élévation de phosphatases alcalines à 3,7 u. PNP.

N° obs.	Anémie	V.S	Glycémie	Protidémie	Electrophorèse des Protides					Phosphatases alcalines
					Alb.	α_1	α_2	β	γ	
(3)	+	nle	↗	?	?	?	?	?	?	?
(5)	0	↗	nle	nle	nles	nles	nles	nles	nles	?
(6)	++	↗	↗	↘	nle	nles	nles	nles	nles	?
(7)	0	↗	nle	nle	↗	nles	nles	nles	nles	?
(8)	0	↗	nle	?	?	?	?	?	?	?
(11)	+	↗	nle	nle	?	?	?	?	?	?
(12)	++	↗	nle	↘	?	?	?	?	?	2,0
(13)	+	↗	nle	↘	nle	nle	nles	↘	↗	1,2
(14)	0	↗	nle	nle	?	?	?	?	?	?
(15)	+	↗	↗	↘	?	?	?	?	?	?
(16)	0	↗	nle	nle	nle	nles	nles	nles	nles	?
(17)	+	↗	↗	nle	nle	?	?	?	?	3,7
(18)	0	nle	↗	?	?	?	?	?	?	?
(19)	0	↗	↗	?	?	?	?	?	?	?
(20)	+	↗	↗	nle	nle	nles	nles	↗	nles	?
(21)	0	nle	nle	nle	?	?	?	?	?	?
(22)	+	↗	nle	nle	nle	nles	nles	nles	nles	1,75

N.B. Les phosphatases alcalines s'entendent en unités PNP (normales jusqu'à 3 u. PNP)

nle (s) = normale(s)

↗ = élevées

↘ = diminuées

TABLEAU N° 3

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

B. OBSERVATIONS ANATOMO - PATHOLOGIQUES

1°. Toutes nos observations concernent des malades ayant fait l'objet d'autopsies complètes de routine, pratiquées toujours suivant le même protocole, avec prélèvements systématiques portant sur tous les organes quel que soit leur aspect macroscopique, des prélèvements supplémentaires étant orientés par un aspect lésionnel.

En ce qui nous intéresse plus particulièrement, la méthode d'étude a été la suivante :

- Examen du coeur en place,
- Eviscération du bloc cardio médiastino pulmonaire,

- Aspect extérieur du coeur et pesée après excision du sac péricardique et section des gros vaisseaux.

La dissection est toujours réalisée selon le même processus, avec ouverture suivant les bords et les chambres de chasse puis coupes transversales en tranches en partant de la pointe.

Les coronaires sont le plus souvent disséquées à partir de l'ostium ; dans quelques cas, elles ne font l'objet que d'une étude sur les sections transversales.

Il est effectué à titre systématique des prélèvements du ventricule gauche, du ventricule droit et du septum, toujours au même niveau, bien évidemment sur des zones macroscopiquement altérées, d'autres étant dirigées par un aspect lésionnel particulier (infarctus, sclérose, suffusions hémorragiques, modifications de la couleur pariétale) et notamment au niveau des oreillettes et des auricules qui ne font pas ici l'objet d'un prélèvement systématique.

Les fragments prélevés sont fixés dans le liquide de Bouin (le cerveau, à part, est prélevé et fixé in toto au formol calcique avant examen trois semaines après, des prélèvements n'étant effectués que d'après une orientation lésionnelle et clinique).

Après fixation, les pièces sont incluses à la paraffine. L'étude histologique est faite sur colorations de routine à l'hémalun-éosine - safran. Tous les dépôts amyloïdes ont été décelés avec cette coloration. Il a été ensuite pratiqué sur les coupes comportant des dépôts visibles à l'hémalun - éosine - safran des colorations au PAS, au bleu Masson, parfois au Mallory. La nature amyloïde des dépôts ayant été confirmée par les colorations au violet de Paris, et parfois au Rouge Congo. Des études secondaires ont été effectuées sur certaines observations en fluorescence après thioflavine T. Il n'a pas été pratiqué d'étude histochimique particulière.

2. Histologiquement les dépôts apparaissent suffisamment évocateurs à l'hémalun - éosine - safran sous forme de plages faiblement éosinophiles (tranchant sur l'éonisophilie des cellules musculaires voisines), faites d'un matériel acellulaire, quelquefois craquelé. Il s'agit souvent :

- de formations nodulaires ovoïdes de taille modérée, parfois plus volumineuses par confluence ;

- ailleurs de dépôts intersticiels réalisant parfois un engainement mono-cellulaire, ce dernier aspect pouvant peut-être précéder les nodules. Ces dépôts enferment parfois des restes cellulaires et bien que les images transitionnelles soient toujours d'interprétation délicate et subjective en microscopie photonique, on a parfois l'impression d'assister à un véritable "évanouissement "

cellulaire avec substitution amyloïde

Nos différentes colorations permettent de visualiser et de différencier franchement la sclérose qui est parfois au contact de l'amyloïde sans image évidente de transition, bien qu'il existe parfois de petits foyers de coloration polymorphe (notamment au bleu Masson).

Dans un cas, le dépôt intersticiel enserrait un "désert myocardique", les cellules étant lysées, cette nécrose posant le problème d'une origine ischémique terminale ou d'un processus secondaire lié à l'amyloïdose.

3°. OBSERVATIONS MACROSCOPIQUES (TABLEAU N° 4)

a. Le poids du coeur a pu être noté dans 21 cas sur 22. Nous avons cru intéressant de calculer le poids moyen du coeur en fonction du sexe. Ainsi - chez l'homme : le poids du coeur a varié de 310 à 550 g. pour un moids moyen de 440 g. (normale = 300 à 350 g)

Dans l'observation n° 12, le poids du coeur n'a pas été retrouvé. Il a seulement été noté qu'il existait un gros coeur.

- chez la femme, le poids du coeur a varié de 250 à 510 g avec un poids moyen de 356 g (normale = 250 à 300 g.)

Ainsi, tant chez l'homme que chez la femme, le poids moyen du coeur s'est trouvé augmenté.

b. Au niveau ventriculaire, l'hypertrophie a été cotée de ± à +++ avec la répartition suivante :

- Hypertrophie ventriculaire gauche, depuis ± jusqu'à +++ : 12 cas

TABLEAU n°4 - OBSERVATIONS ANATOMIQUES MACROSCOPIQUE

	Poids	HVG	HVD	Oreillette	Dilat.	Orifices	Coronaires	Péricarde	Paroi	Embolie
1	460	+	+	0	+	0	0	0	0	0
2	500	+++	+	0	+	0	0	0	pâleur post.	0
3	330	-	-	2 hyper troph.	+ dte	IM	0	0	petit foyer sclérose postérieure	0
4	550	+++	0	0	+	IM	sclérose +	0	0(discrète sclérose du pilier ant.)	0
5	350	0	0	0	0	0	0	0	Infarctus anc.	0
6	500	+++	+-	0	?	IM± calcf.	0	0	0	0
7	310	0	0	0	0	0	+-	0	2 Inf.anc.	0
8	300	0	0	0	0	0	++		Infarctus anc.	0
9	520	+	+	0	0	0	0	0	0	0
10	380	+	0	0	0	0	+	+	0	0
11	510	+-	0	grosse OG.thr. auric.	+	0	+++	0	Infarctus anc. pâleur	pulm. ancienne
12	?	+	0	0	+	IM	0	0	0	0
13	420	+++	+	0	0	RA	++	0	0	0
14	250	0	0	0	0	0	0	0	0	+
15	530	++	+	0	0	IM	+	+	Infarctus anc.	0
16	360	+	0	0	0	0	0	0	0	0
17	410	+	0	0	0	IM	0	0	0	0

Poumon cardiaque	Foie cardiaque	Rate card.	Autres anomalies	Pancréas	Athérome	Adénome thyr.	Cerveau	Surrénale
+- Inf.	++	+-	Infarctus rénal		II		0	0
0	+-	0	Infarctus rénal BP	involution +	0-I	0	0	+
0	0	+-	ascite		I	0		0
0	+-	+	BP-adénome thyroïdien-péritonite ancienne	RAS	II-III	+	0	0
0	0	0	K prostate Infarcissement colique	involution ++	I-II	0	0	0
	0/+-	0	ramollissement thrombose iliaque D	involution +- sclér.+-	0	+	R++	+-
0	0	0	Hémorragie gastrique - BP	invol.+	I-II	0	0	0
0	+stase aiguë	0	K-larynx Hernie hiatale	RAS	III	0	0	+-
0	0	0	K colique K hépatique	invol.±	0	0	0	0
0	0	0		foyer de PC	I	0	0	0
+	+	Inf.	Infarctus rénal	0	III	0	lacunes	0
+	0	0		invol.+	III	0	?	0
0	0/+-	+	BP	RAS	III	+	0	0
+	+-	+	Thrombose iliaque BP.Infarct.pulm.	RAS	II	0	lacunes	o/+-
0	0	0	BP. Ischémie rénale	invol. adip. +	I	hyperplasie	?	+-
+	0	0	K vésical Hernie hiatale Hémorragie dig.	RAS	III	sénile	?	0
0	+	0	BP. Adénome surrénales	invol. +++	III	RAS	?	+

	Poids	HVG	HVD	Oreillette	Dilat.	Orifices	Coronaires	Péricarde	Paroi	Embolie
18	260	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	280	+-	0	0	0	0	0	lame	0	+
20	260	0	0	0	0	0	+++	suffus. hém.	OG parcheminée	+
21	290	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	460		+	0	VG+++	0	0	0	ferme bistre	0

OG = oreillette gauche
IM = insuffisance mitrale
RA = rétrécissement aortique
BP = bronchopneumopathie
K = cancer
PC = pancréatite chronique

Poumon cardiaque	Foie cardiaque	Rate card.	Autres anomalies	Pancréas	Athérome	Adénome thyr.	Cerveau	Surrénale
0	0	+-	Thrombose iliaque G Oedème pulmonaire	Involution +	III	0	0	0
+-	0	0	BP Infarctus pulm.	invol.+-	III	0	Ram. anc.	0
+	0	?	BP Rate ??		I	0	0	0
0	+	0	BP	RAS	I	+	0	0
+	+-	+-		PC	II	0	0 (sclérose Vx)	0

- Hypertrophie ventriculaire droite, depuis ± jusqu'à + : 7 cas
- Hypertrophie bi-ventriculaire : 6 cas

donc une nette prépondérance pour les HVG puisque sur 12 hypertrophies ventriculaires, il existait 12 HVG, 7 HVD, 6 hypertrophies bi-ventriculaires et une HVD isolée.

c. Les oreillettes n'ont pas fait l'objet d'une étude systématique. Cependant, nous avons relevé 2 hypertrophies bi-auriculaires et une hypertrophie de la seule oreillette gauche.

d. Les dilatations cavitaires ventriculaires ont été retrouvées au nombre de 6, dont 5 des cavités gauche (avec deux d'entre elles cotées +++) et 1 des cavités droites.

e. Sur le plan orificiel nous avons noté l'existence de 6 insuffisances mitrales et un rétrécissement aortique.

f. Une atteinte coronarienne athéromateuse macroscopique a été notée dans 7 cas et cotée de ± à +++, lors de la dissection des coronaires.

g. En ce qui concerne le péricarde, nous avons noté :
- 2 épanchements péricardiques
- 1 lame de liquide péricardique
- 1 cas de suffusions hémorragiques péricardiques.

h. En ce qui concerne l'aspect de la paroi cardiaque les observations ont été les suivantes :
- 5 infarctus anciens
- 2 cas de pâleur pariétale
  . l'une diffuse
  . l'autre localisée dans la région postérieure.

- 1 cas de paroi ferme et bistre
- 1 cas d'oreillette gauche parcheminée
- 1 petit foyer de sclérose postérieure

i. 4 embolies pulmonaires ont été découvertes dont :
   . 3 récentes
   . 1 ancienne

j. Le retentissement d'une insuffisance cardiaque sur d'autres organes a été noté. Ainsi, nous avons relevé :
   - 8 cas de Poumon cardiaque cotés de ± à +
   - 10 cas de foie cardiaque cotés de ± à ++
   - 7 cas de rate cardiaque cotés de ± à +

   avec un peu à part, 1 cas d'infarctus splénique.

h. Les autres anomalies les plus remarquables ont été :
   - 3 infarctus rénaux
   - 10 bronchopneumopathies
   - Un certain nombre de cancers :
      . Un prostatique
      . Un laryngé
      . Un colique métastasé au foie
      . Un vésical

l. En ce qui concerne le pancréas nous avons noté :
   - 3 pancréatites chroniques
   - I sclérose avec involution glandulaire

m. Les thyroïdes examinées ont permis de révéler :
   - 4 adénomes bénins
   - 1 hyperplasie glandulaire
   - 1 involution sénile.

n. Le cerveau était normal dans 13 cas. Il n'a pu être étudié dans 4 cas. Les 5 cas restant ont révélé :

- 2 lacunes cérébrales
- 2 ramollissements cérébraux
- 1 sclérose vasculaire

o. Quant à l'athérome en particulier aortique, il a été coté selon la classification habituelle de I à IV avec la répartition suivante :

- I : 7 cas
- II : 6 cas
-III : 9 cas

4°. L'observation microscopique (tableau n° 5) a permis de décaler l'amyloïdose qui fut retrouvée dans tous les cas au niveau myocardique mais parfois aussi dans d'autres localisations et d'autres organes.

TABLEAU n°5 - OBSERVATIONS ANATOMIQUES MICROSCOPIQUES

	AMYLOSE							SCLEROSE			
	VG	VD	diffuse	Ss Ent. cardiaque	Ss cardiaque	Nodul.	Interst.	Quant.	Interst.	Foyers	Infarctus
1	O	+	+			+	+	++			
2	+	+CS	+			+	+	++	++	+	
3	+	O CS+	+			+	+	+	+		
4	+	+CS	+			+		++	+		
5		+	+			+		+	+-		+
6	+			+		+		+-			
7	+	+ CS+	+			+		+++	+	+	
8		CS		+		+		+	+		+
9	+	+ CS	+	+		+	+	++(+)		+-	
10		+CS	+			+		+-	O à +-		
11	+	+ CS-O.	+			+		+++	+		+
12	+	CS	+			+		+-	+		
13	+	+CS	+			+	+	++			
14	+	O	+			+	+	+-	+-	+-	
15	+	O	+			+	+	+-	+	+	+
16	O	O-CS	+					+-	+		
17	+	+CS	+			+		+++	+-	+	
18	+	+CS	+	++		++	+	++		+-	
19	+	+CS	+			+		+			
20	+	+CS	+(CS)	+(VG)	+(VD)	+		+	+		
21	+	+CS	+	+		+	+-	++	+	+-	
22	+	+CS	+			+	+	+++(+)			

IR = inflammation récente
IA = inflammation ancienne
VG = ventricule gauche
VD = ventricule droit
CS = septum
A = athérome
H = hyalinose

Quantité	Nécrose	Vaisseaux			Endocarde		Péricarde			Autre localisation amyloïde	Observations
		A	H	O	Nl	↗	Nl	IR	IA		
O	O	+			+		+				
++	+-			+	+		+				
+-	+-		+-		+			+			
+				+	+		+				
+				+	+		+				
O	O	++			+		+				
+	O	O	+			+	+			pancréas	athérome coronarien ++
+	O	O	O		+			+-			
+-	O			+	+				+	pulmonaire	
	O	+			+			++			amylose art. dt.++, amylose card.modérée
+	O	+++	+		+		+			artériolaire dif.	Att.coron.+++
+	O	+++			+			+	+	artér.dig. pulmonaire	amylose card. minime av.amyl. artériol.maj.
O	O			+	+		+			pulmonaire vésicale	aspect d'amylose s/nécrose?
+-	O		+		+				+		
++	O			+		+-		+-	-		
+-		+			+		+				artériolaire ds VG & VD
+-	+		+-			+-	+			pancréas	
+-	O			+	+		+				
O	O	+	+		+		+			artériol. pulm.&dig.	
+	O	+			+			+-			VG, localisée au pilier
+	O			+	+						
O	O	+-			+		+			artériol. pulmonaire	

L'observation microscopique des coupes sériées a permis en outre d'étudier de manière exhaustive :

- la substance amyloïde
- la sclérose associée ou non
- l'état microscopique des vaisseaux
- l'état de l'endocarde
- l'état du péricarde

Cette étude a donc porté essentiellement sur le coeur amyloïde dans le cadre de 22 amyloïdoses séniles.

a. La substance amyloïde

1. sa quantité a été cotée de ± à +++
2. Sa localisation a été recherchée au niveau des ventricules et du septum (les prélèvements auriculaires n'ayant pas été systématiques).

Ainsi, elle a été retrouvée :

. 17 fois au niveau du ventricule gauche
. 16 fois au niveau du ventricule droit
. 17 fois au niveau du septum
. 1 fois au niveau des oreillettes

3. Le type de répartition au sein du myocarde a été scindé en 2 éléments distincts :
   . la topographie dans le myocarde :
      . diffuse dans 20 cas
      . à prédominance sous endocardique dans 6 cas
      . à prédominance sous épicardique dans 1 cas.

   . la disposition histologique dans le myocarde :
      . Nodulaire dans 21 cas
      . Interstitielle dans 10 cas

. A la fois nodulaire et interstitielle
dans 10 cas : nous n'avons pas retrouvé de disposition interstitielle isolée .

b. La sclérose

1. Sa quantité a été cotée de ± à ++
2. Sa disposition histologique dans le myocarde a également fait l'objet d'une étude précise :
. disposition intersticielle dans 14 cas
. disposition en foyers dans 8 cas
dispositions tantôt isolées, tantôt associées selon les observations.
3. A noter l'existence dans 4 cas de zones d'infarcissement.

c. Les vaisseaux intra-myocardiques ont également fait l'objet d'une recherche minutieuse.

1. Il existait une Amyloïdose vasculaire dans 8 cas (cotée de ± à +++)
2. Il existait une hyalinose vasculaire dans 6 cas (cotés de ± à +) dont deux associés avec l'amyloïdose vasculaire.

d. L'endocarde sur 22 examens histologiques
- était normal dans 18 cas
- était épaissi dans 4 cas

e. Le Péricarde sur 22 examens histologiques
- était normal dans 15 cas
- présentait un état inflammatoire récent dans 4 cas
- présentant un état inflammatoire ancien dans 2 cas.

- présentait ces 2 types de lésions associés dans 1 cas.

f. Les autres localisations amyloïdes étaient les suivantes :

- 2 localisations pulmonaires
- 2 localisations pancréatiques
- 2 localisations artériolaires digestives et pulmonaires.
- 1 localisation thyroïdienne
- 1 localisation artériolaire diffuse
- 1 localisation vésicale
- 1 localisation artériolaire pulmonaire
- 1 localisation surrénalienne

Au total : notre étude a porté sur une amyloïdose sénile dont la répartition selon les organes atteints a été la suivante :

- Coeur : 100% des cas
- Pancréas : 9% des cas
- thyroïde : 4,5% des cas
- Surrénales : 4,5% des cas
- Cerveau : 0% des cas

3°. Relations Amyloïdose - Sclérose : atteinte coronarienne macroscopique.

Il nous a paru intéressant de confronter dans un chapitre à part la relation éventuelles qu'il pourrait exister entre l'atteinte coronarienne macroscopique et l'association éventuelle Amyloïdose cardiaque et sclérose myocardique.

Il ne nous semble pas possible de conclure quant à une relation entre ces trois anomalies anatomiques macro et microscopiques.

En effet, les anomalies coronariennes macroscopiques cotées de ± à +++ ne semblent pas en relation avec l'amyloïdose et/ou la sclérose myocardique. Il existe un seul élément positif sur

7 anomalies coronariennes mises en évidence lors de l'examen macroscopique du coeur : dans l'observation n° 11 cette anomalie cotée +++ est en relation avec une amyloïdose diffuse elle-même cotée +++ qualitativement, avec une sclérose myocardique minime (cotée +) de topographie interstitielle.

A noter également l'observation n° 13, dans laquelle l'altération coronarienne macroscopique a été cotée +++, associant une amyloïdose interstitielle diffuse d'aspect microscopique nodulaire avec absence de sclérose myocardique.

Ainsi, il ne nous paraît pas possible de prouver une relation entre atteinte coronarienne macroscopique d'une part et amyloïdose et sclérose myocardique d'autre part si l'on tient compte des deux observations sur 7 (11,8%). Cependant il nous a paru intéressant de faire ressortir cette association considérée classiquement comme inhabituelle.

C. CONFRONTATIONS ANATOMO CLINIQUES

Nous avons confronté les 17 observations cliniques avec leurs comptes-rendus anatomiques respectifs. Cette confrontation nous a permis d'isoler certains aspects qui nous ont paru particulièrement intéressants pour tenter d'élucider les caractères spécifiques relatifs à l'amyloïdose sénile plurilocalisée.
Ainsi :

- dans l'observation n° 3, nous avons pu isoler :
  - l'association d'une amyloïdose cotée + et d'une sclérose myocardique cotée ±
  - l'association d'une cardiomégalie avec hypertrophie bi-auriculaire, d'une insuffisance mitrale avec maladie de l'oreillette (fibrillation auriculaire).

. Surtout, un microvoltage avec aspect d'inflammation péricardique récente en microscopie photonique.

. L'observation la plus troublante étant un aspect Q II, III, VF, associé à un petit foyer de sclérose postérieure et nous posons, sans le résoudre, le problème d'une relation éventuelle entre ces deux anomalies, l'une électrocardiographique, l'autre anatomo-pathologique.

- Dans l'observation n° 5, nous constatons la co-existence chez un bronchitique chronique, d'une hypertrophie ventriculaire droite électrique avec atteinte élective du ventricule droit par l'amyloïdose cotée +.

- Dans l'observation n° 6, notons d'emblée l'absence d'atteinte coronarienne macroscopique avec un athérome vasculaire inexistant. Par contre, le malade a présenté des poussées d'insuffisance ventriculaire gauche avec cardiomégalie radiologique et hypertrophie ventriculaire gauche anatomique cotée +++

. La sclérose myocardique était ici absente et l'on est en droit de penser que l'amyloïdose cardiaque cotée ± est responsable des manifestations cliniques.

Notons à propos de cette observation l'existence :

. d'un diabète associé à une involution avec sclérose de la glande pancréatique
. d'une anémie avec hypoprotidémie

L'observation n° 7 concerne un malade qui a présenté un oedème aigu pulmonaire terminal avec bronchopneumopathie (cette dernière n'étant probablement pas responsable de l'OAP).

Anatomiquement, il existait une Amyloïdose diffuse et nodulaire cotée +++ associée à un athérome coronaire également coté +++. L'amyloïdose cardiaque était localisée aux ventricules et au septum avec un bloc auriculo-ventriculaire incomplet à l'électrocardiogramme.

Il est certain que l'amyloïdose aussi bien que l'athérome coronaire associé à une sclérose myocardique cotée + peuvent expliquer l'une ou l'autre l'anomalie électrocardiographique, le plus intéressant étant ici l'existence d'une amyloïdose pancréatique chez un malade non diabétique.

- L'observation n° 11 nous paraît intéressante à plus d'un titre .

Il s'agissait d'un malade anémié qui a fait des poussées d'insuffisance cardiaque globale et décédé d'un choc cardiogénique.

Anatomiquement existaient :

- Une amyloïdose cotée +++ diffuse et de répartition nodulaire.
- Un athérome coronaire coté +++
- Un athérome vasculaire et en particulier aortique coté III

L'amyloïdose était située au niveau des ventricules et du septum expliquant certainement pour une part l'existence d'un bloc bi-fasciculaire et d'un bloc auriculo-ventriculaire complet.

Trois éléments d'une extrême importance sont à noter dans cette observation :

1. L'existence d'une intolérance digitalique, d'autant que l'amyloïdose diffuse et nodulaire est cotée +++
2. Un aspect QII, III, VF à l'ECG que n'explique pas un infarctus ancien localisé à la pointe
3. L'existence d'une amyloïdose pancréatique chez un malade non diabétique.

- L'observation n° 13 concerne un malade ayant présenté un tableau d'insuffisance cardiaque globale et décédé d'un OAP.

. La cardiomégalie radiologique était expliquée par une hypertrophie ventriculaire gauche anatomique cotée +++

L'amyloïdose (cotée +++) était diffuse, intersticielle et de répartition nodulaire, au niveau des ventricules et du septum, associée à un athérome de type III et à une sclérose myocardique intersticielle cotée +.

Deux éléments importants sont ici à noter :

1. L'existence d'un pancréas anatomiquement normal chez un malade diabétique.
2. L'existence chez ce malade d'une augmentation des γ globulines avec des phosphatases alcalines normales (Amyloïdose cotée +++)

- L'observation n° 14 nous paraît sans aucun doute l'une des plus intéressantes.

Les poussées d'insuffisance ventriculaire gauche chez ce malade se sont révélées d'autant plus importantes qu'associées au stade terminal à un poumon cardiaque, un foie cardiaque et une rate cardiaque.

Il existait à l'ECG un bas voltage, un aspect QII, III, VF et un bloc auriculo-ventriculaire incomplet.

Anatomiquement : nous avons retrouvé des coronaires normales, une amyloïdose localisée au ventricule gauche et cotée ± , une sclérose myocardique cotée ± et un athérome de type II.

Il nous paraît probable que l'existence d'anomalies cardiaques cliniques et électriques d'une telle intensité ne puissent être imputées qu'à la seule amyloïdose ou presque. Il pourrait en effet s'agir de l'observation d'une maladie cardiaque sénile mais la sclérose myocardique est ici cotée ±.

- Dans l'observation n° 15, quelques remarques sont à formuler chez un malade diabétique qui a présenté des poussées d'insuffisance cardiaque globale.

L'électrocardiogramme était riche en anomalies avec :

- un bas voltage
- un aspect Q II, III, VF
- un bloc de branche droit
- un hémi bloc antérieur gauche
- une fibrillation auriculaire

Anatomiquement, il existait une involution pancréatique adipeuse (expliquant le diabète) une insuffisance mitrale (expliquant la maladie de l'oreille, tout au moins en partie), un infarctus postéro-septal ancien (expliquant l'aspect QII, III. VF), l'amyloïdose était ici cotée ± et localisée au ventricule gauche avec une sclérose cotée ++.

Malgré l'existence d'une hypoprotidémie mais avec des phosphatases alcalines normales on peut penser à la description d'un coeur sénile plutôt qu'amyloïde, sauf peut être en ce qui concerne le bas voltage électrique.

- Dans l'observation n° 16, le malade présentait un coeur cliniquement, radiologiquement et électriquement normal.

Nous remarquerons ici l'existence d'une hypoprotidémie associée à une amyloïdose cardiaque localisée au septum et cotée ± , une amyloïdose artériolaire au niveau des deux ventricules, une sclérose myocardique cotée ± et un athérome de type III.

Nous ne pouvons conclure quant à la cause de l'hypertrophie ventriculaire gauche

- L'observation n° 17 est d'autant plus intéressante qu'ici seulement, nous avons retrouvé des phosphatases alcalines élevées à 3,7 u. PNP associées à une hypoprotidémie chez un malade présentant un coeur cliniquement normal et chez lequel il n'y avait aucune anomalie hépatique ni signe positif de maladie de Paget. La cardiomégalie radiologique correspondait sans nul doute à une hypertrophie ventriculaire gauche anatomique cotée +.

Le diabète pouvait probablement être expliqué par une involution pancréatique massive avec pancréatite chronique. Enfin, électriquement il existait une fibrillation auriculaire avec bloc de branche gauche et bloc auriculo-ventriculaire incomplet probable.

Ces anomalies radiologiques et électriques du coeur, associées à une élévation des phosphatases alcalines pouvaient être suggestives d'une amyloïdose cardiaque d'autant que l'Amyloïdose était cotée +++ avec des coronaires macroscopiquement normales et une sclérose myocardique cotée ± chez un malade décédé d'une bronchopneumopathie.

- L'observation n° 18 est également fort intéressante car celle d'un malade présentant une intolérance digitalique, une

insuffisance cardiaque gauche avec arythmie complète par fibrillation auriculaire. L'Amyloïdose chez ce malade aux coronaires normales était cotée ++ et localisée aux ventricules et au septum associée à une sclérose myocardique cotée ±. On est en droit de penser que cette insuffisance cardiaque avec maladie de l'oreillette chez un malade intolérant à la digitaline pouvait être due à l'amyloïdose cardiaque.

Nous profiterons de cette observation pour parler d'un problème particulier : la cardiomégalie observée radiologiquement alors que le coeur était macroscopiquement normal. C'est dire l'intérêt qu'il y a, dans la mesure du possible, à utiliser la téléradiographie en évitant ainsi les radiographies thoraciques faites au lit du malade. Nous savons parfaitement que cela n'est pas toujours possible d'autant qu'il s'agit d'un malade grabataire et impossible à lever. Mais nous pensons qu'il faut toujours avoir présent à l'esprit les fausses cardiomégales devant des radiographies faites au lit du malade.

L'observation n° 19 fait état d'un malade au coeur cliniquement, radiologiquement et électriquement normal. Cependant, malgré l'absence de résultats biologiques interprétables, il est à noter que l'amyloïdose est ici passée totalement inaperçue : cotée +, localisée aux ventricules, au septum, et au niveau des artérioles pulmonaires et digestives. De plus, anatomiquement, il existait une hypertrophie ventriculaire gauche discrète et une lame d'épanchement péricardique.

L'observation n° 20 fait état d'un malade au coeur cliniquement et radiologiquement normal.

Il convient de noter plusieurs éléments concernant cette observation :

. Electriquement, une diminution d'amplitude des complexes

QRS dans toutes les dérivations associées à un bloc de branche droit.

- Un diabète
- Anatomiquement : une atteinte coronaire majeure cotée +++ avec une amyloïdose cotée + localisée au ventricule Droit, au septum, et au pilier antérieur de la mitrale au ventricule gauche et une sclérose myocardique cotée +. Le pancréas était normal.
- Des suffusions hémorragiques péricardiques qui n'expliquent pas un micro-voltage mineur.

A noter enfin une hyper α_2 globulinémie isolée.

Au total : aucun élément caractéristique dans cette observation.

- L'observation n° 21 est celle d'une malade ayant une insuffisance cardiaque globale d'évolution progressive avec cardiomégalie radiologique, alors que le coeur était ici encore anatomiquement normal.

Electriquement, nous avons noté un micro-voltage avec aspect QS de V1 à V3 sans foyer d'infarcissement anatomique même ancien.

L'amyloïdose bi-ventriculaire et septale est cotée ++ avec une sclérose myocardique cotée +.

Ainsi, ici encore, il nous est possible de dire que l'état cardiaque clinique et électrique de ce malade pouvait être du à l'amyloïdose.

- L'observation n° 22 nous paraît être celle qui reflète le mieux l'absence de parallélisme anatomo-clinique parfois observée dans les amyloïdoses séniles avec atteinte cardiaque. En effet, ce malade présentait :

- cliniquement : pas d'insuffisance cardiaque
- radiologiquement : une cardiomégalie
- électriquement : un aspect QS de VI à V_3 avec bloc de branche gauche complet et bloc auriculo-ventriculaire incomplet.

Anatomiquement, tandis que l'observation clinique était pauvre en éléments, il a été noté :

- une amyloïdose cotée +++(+) localisée aux ventricules et au septum avec atteinte artériolaire pulmonaire
- une sclérose nulle
- une hypertrophie ventriculaire droite avec dilatation des cavités gauches cotée +++
- des phisphatases alcalines normales.

Nous pensons que les anomalies électriques et anatomiques sont secondaires à l'amyloïdose puisque celle-ci est massive et isolée, bien que sans traduction clinique patente.

Il semble cependant qu'il existait une insuffisance cardiaque "infra-clinique" puisque, anatomiquement, il a été noté un poumon cardiaque et des aspects de foie et rate cardiaques, ce qui renforce encore l'absence de parallélisme anatomo-clinique.

Tels sont les éléments que nous avons pu réunir à propos de 22 cas d'Amyloïdose sénile dont le diagnostic n'a été fait que lors de l'examen anatomo-pathologique.

C O N C L U S I O N S

L'amyloïdose sénile est un chapitre de la gériatrie encore mal connu, ayant fait l'objet de peu de travaux exhaustifs. Pour conclure notre travail, nous passerons en revue les quelques certitudes ou hypothèses les plus vraisemblables concernant cette affection, et nous discuterons certains points à la lumière de nos observations personnelles.

A. Cette maladie primitive survient sur un terrain particulier : il s'agit de malades de plus de 60 ans, sans distinction ni du sexe ni de race. L'apparition de la maladie est d'autant plus fréquente que l'âge du malade est plus avancé.

B. L'amyloïdose sénile est une maladie plurifocale à tropisme cérébro-cardio-pancréatique. Le parallélisme anatomo-clinique entre la quantité de substance amyloïde déposée et l'apparition d'une symptomatologie clinique est très difficile à apprécier, ce qui explique que le diagnostic en soit particulièrement difficile voire même impossible à établir. Il n'existe pas à notre connaissance de signes pathognomoniques de cette affection.

C'est pourquoi nous croyons que l'amyloïdose sénile doit être systématiquement évoquée chez un homme ou une femme de plus de 60 ans,

1. qui présente cliniquement, isolés ou associés :
   - une démence pré-sénile ou sénile,
   - une insuffisance cardiaque primitive en apparence,
   - et un diabète sucré non insulino-dépendant.
2. Qui présente une cardiomégalie en téléradiographie.

3. Dont le tracé électrocardiographique révèle, isolés ou associés :

- un micro-voltage, qui semble en fait le meilleur signe devant faire évoquer la maladie,
- une fibrillation auriculaire,
- des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire ou dans les branches du faisceau de Hiss.

4. d'autant que les examens complémentaires révèlent :

- une anémie,
- une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie,
- une élévation des phosphatases alcalines.

C. L'évolution de cette affection est inexorablement mortelle dans un délai variable et nous ne connaissons pas encore de traitement préventif ou curatif à lui opposer.

D. Quant à l'étio-pathogénie de cette maladie, elle demeure encore très mystérieuse. Cependant, à la lumière de certains travaux les plus récents en particulier immunologiques, l'hypothèse la plus vraisemblable est la suivante ; l'amyloïdose sénile serait une maladie faisant intervenir un processus d'auto-immunisation. En effet, la sénescence ou un certain degré d'instabilité du système immunitaire rend possible, à partir d'un clone cellulaire anormal, la sécrétion de chaînes élégères monoclonales. La substance amyloïde serait le résultat du dépôt intercellulaire de la totalité ou d'une partie de ces chaînes légères.

E. Notre étude personnelle porte sur 22 observations anatomo-pathologiques d'amyloïdose sénile plurilocalisée à prédominance myocardique. De cette étude, nous avons tiré un certain nombre de remarques qui nous ont semblé plus spécialement dignes d'intérêt :

1. Dans aucune de ces 22 observations le diagnostic n'a été fait du vivant du malade : il fut chaque fois une surprise d'autopsie.

2. Ce que nous avons retrouvé en analysant 17 dossiers cliniques correspond bien avec la description de la maladie que nous avons faite plus haut, et ce, dans plus de la moitié des cas.

3. La difficulté du diagnostic clinique est évidente et parmi les examens habituellement cités pour faire ce diagnostic, nos observations montrent la quasi-impossibilité d'y parvenir, les biopsies gingivales et rectales ne pouvant être d'aucun secours en dehors d'un cas d'amyloïdose artériolaire diffuse avec atteinte digestive.

4. Nous ne nous expliquons pas la fréquence du diabète sucré (près de la moitié des cas) ou de ses rapports éventuels avec l'amyloïdose d'autant plus que dans les deux observations d'amyloïdose pancréatique les malades ne présentaient pas de diabète.

5. Les confrontations anatomo-cliniques nous ont permis pour une grande part d'expliquer la symptomatologie clinique, radiographique et électrocardiographique, comparativement à la qualité et à la quantité des dépôts amyloïdes, aurtout au sein du myocarde.

6. Enfin, notons la difficulté du diagnostic macroscopique au niveau des organes atteints ; en effet, les dépôts amyloïdes n'ont pu être reconnus qu'en microscopie photonique avec certaines colorations spécifiques parmi lesquelles nous citerons la coloration par l'hémalun - éosine-safran.

F. Nous ferons cependant deux réserves quant au chapitre de nos observations personnelles :

1. Le chiffre de 1,7% d'amyloïdoses au cours de nos autopsies systématiques chez des sujets de plus de 80 ans est sans doute plus faible que dans la réalité. En effet, la méthode de détection de la substance amyloïde la plus spécifique, c'est à dire la Thioflavine T, n'a pas été systématiquement pratiquée. De plus, en ce qui concerne le coeur, les prélèvements au niveau des oreillettes et des auricules n'a pas été systématique. Pourtant, ce chiffre de I,7% est comparable à celui retrouvé par la majorité des auteurs.

2. En ce qui concerne les examens complémentaires, trop de chiffres manquent pour que nous puissions conclure et de faire une analyse correcte, en particulier l'électrophorèse des protides.

Telles sont les conclusions que nous pouvons tirer de ce travail qui n'a pas d'autres prétentions que d'éclaircir un peu et mieux faire connaître ce chapitre de la gériatrie qu'est l'amyloïdose sénile plurilocalisée. Certes, de très nombreuses inconnues persistent. Certains chapitres ne sont que pures hypothèses. Nous savons que de nombreux travaux et recherches sont encore nécessaires. Mais nous savons également qu'un jour, peut-être proche, nous saurons affirmer le diagnostic et traiter une affection vis à vis de laquelle nous sommes encore démunis malgré les très grands pas qui ont été franchis depuis la description de Virchow il y a 150 ans.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : C. BETOURNE

Vu :
Le Doyen :
Signé : C. BETOURNE

Vu et permis d'imprimer :

Le Président de l'Université
Paris V

Signé : J. FREZAL

BIBLIOGRAPHIE

1. BARIETY J.
La maladie Amyloïde
Rev. Prat. 24, 1845 (1974)

2. BARTH W.F., GLENNER G., WALDMANN T. and ZELIS R.
Clinical Straff conference. Primary amyloïdosis
Ann. Int. Med. 69,787, (1968)

3. BARTH W.F., GORDON J.K. and WILLERSON J.T.
Amyloïdosis induced in mice by Escherichia Coli Endotoxin.
Science, 162, 694, (1968)

4. BARTH W.F., WILLERSON J.T., WALDMANN T. and DECKER J.
Primary amyloidosis. Clinical, Immunico-chemical and Immunoglobulin Metabolism studies in 15 patients
Am. J. Med. 47, 259 (1969)

5. BENNHOLD E.
Eine spezifische Amyloidfaerbung mit Kongorot
München Med. Wschr. 2, 1537 (1922)

6. BERG E.
Uber kardiales Amylcid (193 Beobachtungen)
Z. Alternforsch, 21, 27 (1968)

7. BERSTRAND A., BERGSTROM J., BUCHT H., LINDER L. and WASSERMAN J.
Immuno histology of human amyloïdosis
Scand. J. Urol. Nephrol. 5, 51 (1971)

8. BERNREITER M.
Cardiac amyloidis ECG findings
Amer J. Cardiol. 1, 644 (1958)

9. BOUREL M., LENOIR P., SIMAR M.
Diagnostic biologique des amyloses
Vie Méd. 47, 839 (1966)

10. BRANDT K., CATHCART E.S., COHEN A.S.
A clinical analysis of the course and prognosis of 42 patients with amyloidosis.
Amer. J. Med. 44, 955, (1968)

11. BRICAIRE H., WECHSLER B. et MESSING B.
Amyloses et glandes endocrines
Rev. Prat. 24, 1961 (1974)

12. BUERGER L. and BRAUNSTEIN H.
Senile cardiac Amyloïdosis
Amer. J. Med. 28, 357 (1960)

13. BUJA L.M., N'GUYEN BA KHOI and ROBERTS W.C.
Clinically significant Cardiac Amyloïdosis
Amer. J. Card. 26, 394, (1970)

14. CAMILLIERI J.P. et CALLARD P.
Les méthodes anatomo-pathologiques du diagnostic de l'amylose
Rev. Prat. 24, 1857 (1974)

15. CASSIDY J.T.
Cardiac Amyloïdosis : 2 cases with digitalis sensitivity
Ann. Int. Med 55, 984 (1961)

16. CATCHPONE H.R. , DIRANI C.L. and BESTETTI A.
Serum proteins and mucoproteins in experimental amyloïdis
Fed. Proc. 17, 24, (1958)

17. CECIL R.L.
A study of the pathological anatomy of the pancreas in 19 cases of diabetes mellitus
J. Exp. Med. 11, 266 (1909)

18. CECIL R.L.
Hyalin degeneration of the islands of langherans in non diabetic conditions
Amer. J. Med. Sci. 147, 726 (1914)

19. COELHO E., PIMENTEL J.C.
Cardiac involvment in a peculiar form of paramyloidosis
Amer.J. Cardiol. 8, 624 (1961)

20. COHEN A.S.
Amyloïdosis (Medical Progress)
New Engl. J. Med. 277, 522, 574 and 628 (1967)

21. COHEN A.S.
International Review of experimental Pathology, vol. 4, edited by Richter G.W., Epstein M.A.
Academic Press, Inc. New York, 4, 159 (1965)

22. COHEN A.S. and CALKINS E.
Electron microscopic observation on a fibrosis component in amyloid of diverses origins
Nature 183, 1202 (1959)

23. COHEN A.S., GROSS E. and SHIRAHAMA T.
The light and electron microscopic autoradiographic demonstration of local amyloid formation in spleen explants.
Am. J. Path. 47, 1079 (1965)

24. COMFORT H.
Mutation, auto-immunity and Ageing
Lancet, 2, 138, (1963)

25. CORNIL M.I.
Sur la dissociation du violet de méthylaniline et sa séparation en deux couleurs sous l'influence de certains tissus normaux et pathologiques, en particulier par les tissus en dégénérescence amyloïde
C.R. Acad. Sci.(D) (Paris) 80, 1288 (1875)

26. DELARUE J., CHOMETTE G., GANTER P. et PINAUDEAU Y.
Les paramyloidoses primitives : l'amylose cardiaque sénile.
Ann. Anat. Path (Paris) 8, 27 (1963)

27. DÖRKEN E.
Histologische Untersuchungen bei Serumpfenden mit besondere Besuchsichtigung der Amyloïdablagerungen
Virchow's arch. Path. Anat. 286, 487 (1932)

28. ELIOT R.S., Mc GEE H.J. and BLOUNT J.G. Jr
Cardiac amyloïdosis
Circulation 23, 613, (1961)

29. EPPINGER H.
Zur Chemie der Amyloïden Entartung
Biochem. 127, 107 (1922)

30. EPSTEIN W.V. and TAN M.
Production of fibrils in vitro by action of normal human kidney enzymes on L. chain proteins.
Abstract 43, 36 th. Annual Meeting of the American Rheumatism Association of the Arthritis Foundation (1972)

31. FARROKH A., WALSCH T.J. and MASSIE E.
Amyloïd heart disease
Amer. J. Cardiol. 13, 750, (1964)

32. FREDERIKSEN J., GOTZSCHE H., HARBOE N. and al
Familial primary amyloïdosis with severe amyloïd heart disease
Amer. J. Cardiol. 33, 328 (1962)

33. GAFNI J., MERKER H.J., SHIBOLET S., SOHAR E. and HELLER H.
Ont the origin of amyloïd : study of an amyloïd tumor in multiple myeloma
Ann. Int. Med, 65, 1031 (1966)

34. GAFNI J., SOHAR E. and HELLER H.
The inherited amyloïdosis : ther clinical and theoritical significance
Lancet 1, 71 (1964)

35. GANTER P. et JOLLIS G.
Histochimie normale et pathologique
GAUTHIER-VILLARDS ED. 2, 1228 (1970)

36. GARCIA R. and SAEED S.M.
Amyloïdosis : cardiovascular manifestations in 5 illustratives cases
Arch. Int. Med. 121, 259 (1968)

37. GELLERSTEDT N.
Die elektive, insulaere (Para) Amyloïdose der Bauchspeicheldruese. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der "senilen Amyloïdose"
Beitr. Path. Anat. 101, 1 (1938)

38. GLENNER G.G. and BLABEN H.A.
Purification and reconstitution of the periodic fibril and unit structure of human amyloid
Science 154, 271 (1966)

39. GLENNER G.G., EIN D. and TERRY N.D.
The immunoglobulin origin of Amyloïd
Amer. J. Med. 52, 141 (1972)

40. GLENNER G.G., KEISER H.R., BLADEN H.A., CUATECAJAS P. EANES ED., RAM J.S. KAUFER JN and de LELLIS R.A.
Amyloïd II. A comparison of the two components of amyloïd deposits J. Histochem. Cytochem. 16, 633 (1968)

41. GLENNER G.G., TERRY W., HARADA M. ISERSKY G. and PAGE D.
Amyloïd fibril paraproteins : proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analysis
Science, 47, 1150 (1972)

42. GLENNER G.G., TERRY W. and ISERSKY G.
Amyloïdosis : its nature and pathogenesis.
Seminars in hematology 10, 65 (1973)

43. GRAYSEL H.G., JACOBI N., MARHALL H.B.,
BOGIN M. and BOLKER H.
Amyloïdosis :experimental studies
Arch. Path. 17, 50 (1934)

44. GROSGOGEAT Y. et JULIEN B.
Amyloïdose cardiaque
Rev. Prat. 24, 1893 (1974)

45. HASS G.
Studies of amyloïd II. The isolation of a
Polysaccharide from amyloïd - bearing tissues
Arch. Pathol., 34, 92 (1942).

46. HASS G. and SCHULZ R.Z.
Amyloïd I. Methods of isolating amyloid
from other tissue elements
Arch. Pathol., 30, 240 (1940).

47. HELLER H., MISSMAHL H.P., SOHAR E. and GAFNI J.
Amyloidosis : its differenciation into
perireticular and pericollagen types
J. Path. Bact. 88, 15 (1964)

48. HILTGREN M.K., DURET R.L. and JANIGAN D.T.
Experimental amyloïdosis in isogenic
X-irradiated recipients of sensitized spleen
tissue.
Amer. J. Path. 50, 943 (1967)

49. HIMBERT J. et LENEGRE J.
Les cardiopathies amyloïdes. Etude critique de 32 observations anatomo-cliniques récentes.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 75, 363 (1959)

50. HINOHARA S.
Cardiac amyloidosis
Jap. J. Med. 12, 231 (1973)

51. HOBBS J.R. and MORGAN A.D.
Fluorescence microscopy with thioflavin T in the diagnosis of amyloïd.
J. Path. Bact. 86, 437 (1963)

52. HODGKINSON H. and POMERANCE A.
Cardiac amyloidosis in the elderly : associated elevation of serum alkaline phosphatase
Age and Ageing 3, 76 (1974)

53. HOROT L., VAN DER STAM F.C. and WIGHOLDUS J.M.
Amyloïdosis in senile and pre-senile involutionnal processes of the central nervous system
J. Neur. Ment. Dis. 130, 578, (1960)

54. HUESSELMANN H.
Bietrag zum Amyloïd problem auf Grund von Unterserchungen an menschlichen Herzen
Virchow's Arch. Path. Anat, 327, 607 (1955)

55. HUSBY G. and NATVIJ J.B.
Immunological characterisation of amyloïd fibrils in tissue section.
Clin. and Exp. Immunology 11, 357 (1972)

56. JAFFE R.H.
Amyloïdosis produced by injections of proteins
Arch. Path. 1, 25 (1926)

57. JAGER H. and STAM F.C.
Pathology and histochemistry of amyloïdosis in old age
Gerontologia (Basel) 6, 19 (1926)

58. JAMES T.N.
Pathology of cardiac conduction system in amyloidosis
Ana. Int. Med. 65, 28, (1966)

59. JONES R.S. and FRAZIER D.B.
Primary cardio vascular amyloïdosis : its clinical manifestations, pathology, and histogenesis
Arch. Path. 50, 366, (1950)

60. JONSSON L.
Senile cardiac amyloïdosis in the dog
Acta Vet. Scand. 15, 206 (1974)

61. JOSSELSON A. and PRUITT R.
ECG findings in cardiac amyloidosis
Circulation 7, 200 (1953)

63. JOSSELSON A., PRUITT R.D. and EDWARDS J.E.
Amyloïd localized in the heart. Analysis of 29 cases
Arch. Path. 54, 359 (1952)

63. KATENKAMP D. und STILLER D.
Histapographische Untersuchungen zur Senilen - Herzamyloïdose
Path. Europ 6, 109 (1971)

64. KIN G., COMBES S., MIRAY D. et GROSGOGEAT Y.
La biopsie endomyocardique. Technique, résultats et indications
Nouv. Presse Med. 46, 3117 (1973)

65. KING L.S.
A typical amyloid diseage with observations on a new silver stain for amyloïd
Amer. J. Path. 24, 1095 (1948)

66. KRAWKOW N.P.
Beiträge zur Chemie der Amyloidentartung
Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 40, 195 (1898)

67. LACY P.E.
Etiology of diabetes mellitus and its complications
Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, Vol. 15, Ed. by Cameron M.P. and O'Connor R., Little Brown and Co, Boston (1964), p. 84

68. LAGRUE G.
Les grandes variétés étiologiques des maladies amyloïdes
Rev. Prat. 24, 1873 (1974)

69. LAUFER A AND TAL C.
Experimental amyloïdosis : a study of splenic explants of immunized mice in tissue culture
Brit. J. Exper. Path 48, 423 (1967)

70. LEE H.Y. and KAUFMANN W.
Cardiac Amyloïdosis in the aged.
Arch. Path. 64, 494 (1957)

71. LETTERER E.
History and development of amyloïd research.
Proc. Sympos. Amyloidosis, Edit. by Mandema E.,
Ruiner L. , Sholten J.H. and Cohen A.S.,
Groningen, Sept. 1967, Excerpta Medica
Foundation, Amsterdam 1968 p.3

72. LETTERER E.
Some new aspects of experimental amyloïdosis
J. Path and Bact. 61, 496 (1949)

73. LETTERER E.
Studien über Art und Entstehung des Amyloïds
Beitr. Path. Anat. 75, 486 (1926)

74. LETTERER E.
Untersuchungen über den Einfluss
verschiedenartiger Ernahrung auf die
experimentelle Amyloïdose. Zugleich ein
Betrag zur Frage der Antikörferbildung
In Abhängighet von der Ernhärung
Virchow's Arch. Path. Anat, 317, 1 (1949)

75. LIMAS C., WRIGHT J.R., MATSUZAKI M. and CALKINS E.
Amyloïdosis and multiple myeloma
Amer. J. Med 54, 166, (1973)

76. MAC MENEMEY W.H.
The dementias and progressive diseases of the basal ganglia, in Greenfield's Neuropathology, Ed. by Blockwood W., Mc Menemey W.H., Meyer A., Norman R.M. and Reissel D.S. 2nd Ed. The Williams and Wilkins Co, Baltimore (1963), p. 526

77. MATSUMOTO Y.
The role of immunological response in the development of experimental amyloïdosis
Jap. J. Med. 12, 245 (1973)

78. MELLORS R.C. and ORTEGA L.G.
Analytical pathology. New observations on the pathogenesis of glomerulonephritis, lipid nephrosis, periarteritis nodosa and secondary amyloidosis in man
Am. J. Path. 32, 455 (1956)

79. MIROUZE J. et CABASSON J.
Panorama des manifestations viscérales de l'amylose
Vie Med. 47, 853 (1966)

80. MONGINI M., CASANOVA P., GABRIEL B. et OLMER J.
Les amyloses primitives
Vie Med. 47, 921 (1966)

81. MOREL F. and WILDI E.
General and cellular pathochemistry of senile and presenile alterations of the brain
Proc. I st Int. Cong.Neuropath (Rome) Turin, 2, 347, (1952)

82. MULLINGAN R.M.
Amyloïdosis of the Heart
Arch. Path. 65, 615 (1958)

83. NEBUT M. et HARTMANN L.
Apport de la Thioflavine T pour l'étude des lésions histologiques initiales de l'amylose expérimentale
Ann. Biol. Clin. 24, 1063 (1966)

84. ODDI R.
Ueber das Vorkommen-von Chondroitinschwefelsaüre in der Amyloidleber
Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 33, 376 (1894)

85. OHLMACHER J.C.
The relation of the islands of Langherans to disease of the liver with special reference to carbohydrate metabolism
Amer. J. Med. Sci. 128, 287 (1904)

86. OPIE E.L.
The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands of Langherans
J. Exp. Med. 5, 527 (1901)

87. OPIE E.L.
On the relation of chronic intersticial pancreatitis to the islands of Langherans and to diabete mellibus
J. Exp. Med 5, 397 (1901)

88. PANTELAKIS S.
Un type particulier d'angiopathie sénile du système nerveux central : l'angiopathie congophile : topographie et fréquence
Mtschr. Psychiat. Neurol. 128, 219 (1954)

89. PEARSE A.G.
The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications in the concept.
J. Histochem. Cytochem. 17, 303 (1969)

90. PERRIN A., LOIRE R. et FROMENT A.
L'amylose cardiaque primitive. Nouvelle observation anatomo -clinique
Lyon Med. 98, 879, (1966)

91 PIRANI C.L., BLY C.G., SUTHERLAND K., and CHERESO F.
Experimental amyloïdosis in the Guinea pig
Science, 110, 145 (1949)

92. POMERANCE A.
The many facets of cardiac pathology
Geriatrics 28, 110 (1973)

93. POMERANCE A.
Senile cardiac amyloidosis
Brit. Heart J. 27, 711 (1965)

94. POTTER M. and ROBERTSON C.L.
Development of plasma cell meoplasms in Balb/c mice after intraperitoneal injection of paraffin oil-adjuvant, heat killed staphylococcal mixtures
J. Nat. Cancer. Inst. 25, 847 (1960)

95. PUCHTER H., SWEAT F. and LEVINE M.
On the binding of Congo Red by amyloïd
J. Histochem. Cytochem. 10, 355 (1962)

96. RAVID M., GAFNI J. SOHARA E. and MISSMAHL H.P.
Incidence and origin of non systemic micro deposits of amyloid
J. Clin. Path 20, 15 (1967)

97. ROKITANSKY C.
Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie, vol. III, Vienna (1842)

98. RUKAVINA J.G., BLACK W.D. and COHEN A.S.
Primary systemic amyloidosis : a review and an experimental, genetic, and clinical study of 29 cases with particular emphasis on the familiar form.
Medicin 35, 239, (1956)

99. SAEED S.M. and FINE G.
Thioflavin T for amyloïd detection
Amer.J. Clin. Path. 47, 588 (1967)

100. SCHOLZ W.
Studien zur Pathologie der Hingefaesse
II. Die drusige Entartung der Hinarterien
und Kapillaren. Eine Form senile
gefaesserkrankung
Z. Ges. Neurol. Psychiat. 162, 694 (1938)

101. SCHWARTZ P.
New aspects of presenile and senile deterioration
A new triade : cerebral, cardiovascular and
pancreatic insular amyloidosis of the ayed
Exhibition at the 19 th. Clinical Convention
of the American Medical Association
Nov. 28 th to Dec 1 st (1965)

102. SCHWARTZ P.
New patho-anatomic observations on amyloidosis
in the aged. Fluorescence microscopic investi-
gations. Amyloïdosis : Proceedings of the
Symposium on amyloïdosis. University of
Groningen 1967. Excerpta Medical
Foundation. Amsterdam (1968) p. 400

103. SCHWARTZ P.
Semle Cerebral, pancreatic insular and
cardiac amyloïdosis
Trans. N.Y. Acad. Sci.27, 393 (1965)

104. SCHWARTZ P. and KURUCZ J.
Amgloid deposits in the hearts of aged
persons.
J. Amer. geriat. Soc. 13, 718 (1965)

105. SCHWARTZ P., KURUCZ J. and KURUCZ A.
Fluorescence microscopy demonstration of cerebro-vascular and pancreatic insular amyloïd in presenile and senile states
J. Amer. Geriat. Soc. 13, 199 (1965)

106. SCHWARTZ P., KURUCZ J. and KURUCZ A.
Recent observations on senile cerebral changes and their pathogenesis.
J. Amer. Geriat. Soc. 12, 908 (1964)

107. SCHWARTZ P. and WOLFE K.
New aspects of cardio-vascular disease in the aged
J. Amer. Gerat. Soc. 15, 640 (1967)

108. SLAMA R. et BERTHIER Y.
Manifestations cardio-vasculaires des amyloses
Vie Med. 47, 907 (1966)

109. SHIRAHAMA T. and COHEN A.S.
High resolution electron miscroscopic analysis of the amyloïd fibril.
J. cell. Biol. 33, 679 (1967)

110. SHIRAHAMA T. and COHEN A.S.
Structure of amyloïd fibrils after negative staining and high resolution electron microscopy
Nature 206, 737 (1965)

111. SHIRAHAMA T., COHEN A.S. and RODGERS O.G.
Phagocytosis of amyloid
Exp. and Molec. Path. 14, 110 (1971)

112. SIMCHOWIZC T.
Histologische Studien neber die Senile Demenz.
Hist. Histopath. Arb. 4, 267, (1910)

113. SOYKA J.
Ueber Amyloïde Degeneration
Prag. Mod. Swchr. 1, 165 (1876)

114. STILLER D. und KATENKAMP D.
Die senile Amyloïdose des Herzens
Dtsch. ges. Wesen. 26, 2170 (1971)

115. TAKATSUKI K.
Immunoglobulins and amyloidosis
Jap. J. Med. 12, 246 (1973)

116. TAL C., LAUFER A. and ZLOTNICK A.
Experimental amyloidosis in mice : a patho-serological study.
Brit. J. Exper. Path. 45, 323 (1964)

117. TEILUM G.
Cortisone ascorbic acid interaction and the pathogenesis of amyloidosis. Mechanism of action of cortisone on mesenchymal tissue.
Ann. Rheumat. Dis. 11, 119 (1952)

118. TEILUM G.
Pathogenesis of amyloïdosis in the light of recent cytochemical investigations.
Acta. Rhumatol. Scand. 3, 164 (1957)

119. TEILUM G.
Studies on pathogenesis of amyloïdosis
Effect of nitrogen mustard in inducing amyloidosis
J. Lab and Clin. Med. 43, 367, (1954)

120. TERRY R.D.
The fine structure of neuro-fibrillary tangles in Alzheimer's disease
J. Neuropath. Exp. Neurol. 22, 629 (1963)

121. TERRY R.D., GONATAS N.K. and WEISS M.
Ultrastructure studies in Alzheimer's presenile dementia
Amer. J. Path. 44, 269 (1964)

122. THUNG P.J.
The relation between amyloid and ageing in comparative pathology
Gerontologie (Basel) 1, 234 (1957)

123. TUBURA E., YASNOKA S., HIRAO F., FOJISAWA T., YASHIMOTO H. and NAMBA M.
Experimental amyloïdosis and Pathogenesis of producing in amyloïd substance
Jap. J. Med. 12, 243 (1973)

124. VASSAR P.S. and CULLING C.F.A.
Fluorescent stains, with special reference to amgloid and connective tissues
Arch. Path 68, 487, -(1959)

125. VIRCHOW R.
Ueber den gang der Amyloiden Degeneration
Arch. Path. Anat. Physiol. 8, 364 (1855)

126. WERDELIN O. and RANLOV P.
Amyloidosis in mice produced by transplantation of spleen cells from casein treated mice
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 68, 1 (1966)

127. WESTERMARK P.
Fine structure of islets of langherans in insular amyloïdosis
Virchow's Arch. Path.Anat. 359, 1 (1973)

128. WILLERSON J.T., GORDON J.K., TALAL N. and al.
Murine angloid. II. Transfer of an amyloid accelerating substance
Arthritis Rhum. 12, 232 (1969)

129. WRIGHT A.W.
Hyaline degeneration of the islands of Langherans in non-diabetics
Amer. J. Path. 3, 461 (1927)

130. WRIGHT J.R., CALKINS E. , BREEN W.J., STOLTE G. and SCHULTZ R.T.
Relationship of amyloid to ageing.
Medicine 48, 39 (1969)

131. ZAPFE H.
Das Herz im Alter
Der Internist 11, 237 (1970)

132. ZUCKER-FRANKLIN D. and FRANKLIN E.C.
Intracellular localisation of Human amyloid by fluorescence and electron microscopy
Amer. J. Path. 59, 23 (1970)

-:-

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-